Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DIE AUSWIRKUNG VON POLYMERISIERTER STROMAFREIER HÄMOGLOBINLÖSUNG AUF HERZ–KREISLAUFFUNKTION, BLUTPARAMETER UND SÄURE–BASEN–HAUSHALT BEIM ZWERGSCHWEIN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von

RINGFRIED ROLF GÄCKLE
aus Mellrichstadt

1982

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

DIE AUSWIRKUNG VON POLYMERISIERTER STROMAFREIER HÄMOGLOBINLÖSUNG AUF HERZ–KREISLAUFFUNKTION, BLUTPARAMETER UND SÄURE–BASEN–HAUSHALT BEIM ZWERGSCHWEIN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
RINGFRIED ROLF GÄCKLE
aus Mellrichstadt

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Junger
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

---

gedruckt bei H.- J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	
Einleitung	1
Literaturübersicht	2
Methodik	13
Versuchsgruppen	13
Versuchstiere	13
Versuchslösung	14
Versuchsbeschreibung	15
Messungen und Bestimmungen	19
Statistik	23
Ergebnisse	24
Allgemeine Verträglichkeit	24
Mortalität	24
Gewicht der Tiere	25
Hb-Belastung	25
Herz-Kreislaufparameter	26
Herz-Zeit-Volumen	26
Schlagvolumen	27
Herzfrequenz	27
Peripherer Gesamtwiderstand	28
Leistung	28
Mittlerer arterieller Druck	29
Zentralvenöser Druck	29
Mittlerer Pulmonalisdruck	30
Hämatologie	35
Erythrozytenzahl	35
Gesamthämoglobin	35
Hämatokrit	36
Met-Hämoglobin	36
Leukozytenzahl	37
Körpertemperatur	37
Blutchemie	40
Anorganisches Phosphat	40
Gesamtbilirubin	40

Seite

Gesamtprotein 40
Calcium 41
Blutgase 42
Sauerstoffsättigung 42
Sauerstoffpartialdruck 42
Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz 43
Sauerstoffaufnahme 43
Sauerstoffgehalt 44
Kohlendioxidpartialdruck 44
Säure-Basen-Haushalt 49
pH 49
Base-Excess 49
Buffer-Base 50
Aktuelles Bicarbonat 50
Lactat 50
Diskussion 54
Kritik der Methodik 54
Herz-Kreislaufparameter 57
Hämatologie und Blutchemie 61
Blutgase und Säure-Basen-Haushalt 66
Zusammenfassung 73
Tabellen 75
Literaturverzeichnis 113

Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
$AVDO_2$	Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BE	Blutentnahme
Bel.	Belastung der Tiere mit stromafreier Hb-Lösung
Bel.1	Infusion der ersten Hälfte der zu infundierenden Hb-Lösung
Bel.2	Infusion der zweiten Hälfte der zu infundierenden Hb-Lösung
Bic.	Aktuelles Bicarbonat
Cl.	Clearance
CP	Clearance-Periode
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycerin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GO_2	Sauerstoffgehalt
Hb	Hämoglobin
Hb/PP	Hämoglobin mit gebundenem Pyridoxalphosphat
HbHb/PP	Polymerisiertes Hb mit gebundenem Pyridoxalphosphat
HF	Herzfrequenz
HK	Hämatokrit
HMV	Herz-Minuten-Volumen
HZV	Herz-Zeit-Volumen
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KW	peripherer Gesamtkreislaufwiderstand
L	Leistung
Lac.	Lactat
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MG	Molekulargewicht
MPD	Mittlerer Pulmonalisdruck
OP	Operation

psfHb	polymerisiertes stromafreies Hämoglobin
sfHb	stromafreies Hämoglobin
SO_2	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
T	Temperatur
VO_2	Sauerstoffaufnahme
ZVD	Zentralvenöser Druck

EINLEITUNG

Mit der Entwicklung von stromafreier Hämoglobinlösung stand eine Substanz zur Verfügung, die in zahlreichen Eigenschaften einem idealen Blutersatzmittel sehr nahe kam, da sie außer dem Ersatz des Blutvolumens und der Verbesserung der Mikrozirkulation zusätzlich in der Lage war, Sauerstoff zu transportieren und an das Gewebe abzugeben (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Durch irreversible Pyridoxilierung gelang es, die anfangs hohe Sauerstoffaffinität zu senken (BONHARD 1976) und dadurch die Sauerstoffabgabe an das Gewebe zu verbessern (JESCH et al. 1975; MESSMER et al. 1976, 1977).
Gegenüber Blut besitzt sfHb-Lösung den Vorteil, daß sie universal verabreichbar ist, da sie keine Blutgruppenantigene aufweist, womit aufwendige Kreuzproben entfallen.

Bei den Untersuchungen mit einfacher stromafreier Hämoglobinlösung zeigte sich allerdings sehr bald auch ein deutlicher Nachteil gegenüber herkömmlichen Plasmaexpandern: die kurze intravasale Verweildauer.
Durch Polymerisation der Hb-Moleküle gelang es Bonhard diese HWZ wesentlich zu verlängern (BONHARD 1976).
Sie betrug bei der von uns verwendeten HbHb/PP-Lösung 13 Stunden, gegenüber 3 Stunden bei einfacher sfHb-Lösung.

Die von uns untersuchte HbHb/PP-Lösung verbindet zwei wichtige Eigenschaften bisher verwendeter Lösungen: Die Pyridoxilierung bewirkt eine Senkung der O_2-Affinität und damit eine Verbesserung der Gewebsversorgung, die Polymerisation eine Verlängerung der intravasalen Verweildauer.
In Versuchen am Zwergschwein untersuchten wir die Wirkung dieser HbHb/PP-Lösung auf Herz-Kreislauffunktion, Blutparameter und Säure-Basen-Haushalt.

LITERATURÜBERSICHT

Zu Beginn der Versuche mit Hämoglobinlösung stand die Nephrotoxizität im Vordergrund. Untersuchungen mit Erythrozytenhömolysaten ließen schon früh den Verdacht aufkommen, daß Stromabestandteile eine Nierenschädigung hervorrufen können. BARRAT et al. (1914) und BAYLISS (1920) stellten bei tierexperimentellen Untersuchungen mit stromahaltiger Hämoglobinlösung eine erhöhte Gerinnungsaktivität mit nachfolgenden schweren Nierenschädigungen fest. Das möglichst gut von Stromabestandteilen befreite Hämoglobin hingegen zeigte nur leichte, vorübergehende oder gar keine Einschränkungen der Nierenfunktion (BAYLISS 1920). Diese Ergebnisse konnten bei weiteren Untersuchungen, wobei jedoch unterschiedliche Parameter wie Serumharnstoff, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Diurese, Proteingehalt im Blut und Urin, Harnsäure und GFR zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet wurden, bestätigt werden (BAKER et al. 1925; O'SHAUGHNESSY et al. 1939; DE NEVASQUEZ 1940; BING 1944). Einige Autoren vertraten die Meinung, daß es bei saurem Urin zu einer Nierenschädigung durch den Niederschlag von Hämoglobin in den Nierentubuli mit intrarenaler Obstruktion komme, was durch eine Alkalisierung des Urins verhindert werden könne (BAKER et al. 1925; DE GOWIN et al. 1938; DE NEVASQUEZ 1940). Andere Forscher sahen in der Dosis, der Einlaufgeschwindigkeit sowie der wiederholten Gabe von Hämoglobinlösung mögliche Ursachen für Nierenfunktionsstörungen (DE GOWIN et al. 1938; FLINK 1947; LALICH 1947; HAMPTON et al. 1950). Auch auf den Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und erhöhter Gerinnungsaktivität bzw. Verbrauchskoagulopathie wurde immer wieder hingewiesen (BARRATT et al. 1914; HAMILTON,A.S. et al. 1947; BURCK et al. 1975; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Bei Therapieversuchen an Menschen in zum Teil schlechtem Allgemeinzustand wurden neben Symptomen wie Rötung, Dyspnoe,

Engegefühl im Brustkorb, Schmerzen in Nieren- und Lendengegend (O'SHAUGHNESSY et al. 1939) und Nierenschädigungen, wenn auch zum Teil reversible, beschrieben (HAMILTON,A.S. et al. 1947; AMBERSON et al. 1949). Die Versuchsergebnisse dieser ersten Jahre mit stromafreier Hämoglobinlösung rückten die Frage der Nephrotoxizität deutlich in den Vordergrund, so daß die Forderung nach weiteren Tierexperimenten laut wurde, unter Benutzung besserer Präparationstechniken, um die Stromabestandteile möglichst vollständig entfernen zu können.
Nachdem LOWE (1966) in seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis kommt, daß reines Hb keine Nierenschäden auslöst, gelingt RABINER et al. (1967) mit seiner Präparationstechnik ein entscheidender Schritt vorwärts. Mit dieser Präparationstechnik war es erstmals möglich, das Erythrozytenstroma quantitativ aus dem Hämolysat zu eliminieren. Experimentelle Studien an Hunden ergaben keine Nierenschädigung (RABINER et al. 1967), womit dieses Problem gelöst schien. Auch in den Folgejahren durchgeführte tierexperimentelle Untersuchungen mit stromafreier Hämoglobinlösung an Hunden, Schweinen und Affen ergaben weder funktionelle noch histologische Nierenveränderungen (BIRNDORFF et al. 1970; RELIHAN et al. 1973; UNSELD 1974; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975; MESSMER et al. 1976). Jedoch bleiben diese Ergebnisse nicht unwidersprochen: BURCK et al. (1975) stellt nach der Infusion von sfHb in Kaninchen morphologisch die Symptome eines ANV und funktionell die Retention harnpflichtiger Stoffe fest. Auch SCHNEIDER et al. (1976) berichten von Tubulusnekrosen in Rattennieren nach Gabe von einfacher Hb-Lösung. Gerade die Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß die Frage nach der Nierenschädigung nicht als abgeschlossen betrachtet werden kann. Eine besondere Schwierigkeit in der Beurteilung der Ergebnisse der verschiedenen Untersucher besteht darin, daß den Versuchen sehr unterschiedliche Hämoglobinlösungen, Versuchstiere und Versuchsbe-

dingungen zugrunde lagen, was einen direkten Vergleich nahezu unmöglich macht.

Eine erhöhte GERINNUNGSAKTIVITÄT wurde schon bei den Versuchen mit Erythrozytenhämolysaten festgestellt (BARRATT et al. 1914; GOLDBERG 1962). Stromabestandteile üben eine starke gerinnungsaktivierende Wirkung aus, mit DIC und nachfolgender persistierender renaler Ischämie (HAMILTON,A.S. et al. 1947; GOLDBERG 1962; RABINER et al. 1967; BURCK et al. 1975; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Auch Phospholipide allein aktivieren den Gerinnungsmechanismus, so daß sich durch eine verbesserte Präparationstechnik mit Entfernung von Stroma und Lipiden die Gerinnungsaktivität normalisieren lassen müßte, was auch tatsächlich der Fall ist (RABINER et al. 1967; BIRNDORFF et al.1970; BROWDIE et al. 1975; MOSS et al. 1973; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975; MESSMER et al. 1978). Es ist vielleicht interessant zu erwähnen, daß in der Sowjetunion eine HAMILTON,P.B. et al. (1947) entsprechende Präparation durchgeführt wurde, mit ausgedehnten klinischen Untersuchungen an Menschen, zur Schockbehandlung, in der Notfallchirurgie, usw. Die erhöhte Gerinnungsaktivität dieser Hämoglobinlösung wurde bei der Behandlung der Hämophilie ausgenutzt (RABINER 1978). Nicht nur eine Normalisierung, sondern sogar eine Verminderung der Gerinnungsaktivität im Vergleich zum Normalblut beschreiben RABINER et al. (1967) nach Ultrafiltration und Entfernung der Stromalipide mit Hilfe von Chloroform. MOSS et al. (1973) beobachten verlängerte Blutungen bei mit sfHb behandelten Affen. Prothrombinzeit und PTT waren verlängert. MOSS et al. (1973) versuchen durch feinste Filter einen eventuell vorhandenen Antikoagulantienfaktor vom Hb-Molekül zu entfernen; dies gelang nicht, die Gerinnungsaktivität blieb weiter vermindert. Durch Adsorption der sfHb mit Aluminiumhydroxidgel konnten Prothrombinzeit und PTT wieder normalisiert werden (MOSS

et al. 1973). Die Stärke der Gerinnungsaktivität korreliert deutlich mit dem Reinheitsgrad der stromafreien Hämoglobinlösung, wobei gerinnungshemmende Faktoren zusätzlich eine Rolle zu spielen scheinen (RABINER et al. 1967; MOSS et al. 1973).

Bei der Elimination von stromafreier Hämoglobinlösung spielt nicht nur die Niere, sondern auch die LEBER eine entscheidende Rolle (BONHARD 1973). Bei Untersuchungen an Rattenlebern stellen BISSELL et al. (1972) fest, daß Hämoglobin in Leberparenchymzellen eingelagert wird; es kommt zur Induktion einer mikrosomalen Hämoxygenase, welche den Abbau von Häm zu Bilirubin begünstigt. Die Einlagerung ist nach BISSELL et al. (1972) ein physiologischer Vorgang, der dem Abbau vorausgeht. Bei Versuchen mit sfHb an acidotischen Hunden findet sich keine Auffälligkeit der Leberhistologie (RELIHAN et al. 1973). Als hypoxische Schädigung durch instabile Kreislaufverhältnisse nach Zufuhr von sfHb deuten BURCK et al. (1975) die aufgetretenen Leberzellnekrosen. Bei Versuchen an Schweinen ergibt sich lediglich eine leichte, jedoch signifikante Bilirubinerhöhung, die sich jedoch innerhalb von wenigen Tagen wieder normalisiert (UNSELD 1974). Bei einem Vergleich zwischen einfacher und polymerisierter stromafreier Hb-Lösung zeigen sich nach der Gabe des einfachen Hämoglobins erhebliche Leberzellschäden, wogegen nach Gabe von polymerisiertem Hämoglobin nur leichte Zellschäden auftraten (SCHNEIDER et al. 1976).

Der eigentliche Vorteil, den stromafreie Hämoglobinlösung gegenüber herkömmlichen Plasmaersatzmitteln wie Dextranen, Gelatine-Präparaten, Hydroxyäthylstärke oder auch Humanalbumin bietet, ist ihre Fähigkeit zum SAUERSTOFFTRANSPORT. Sie erfüllt damit eine wichtige Bedingung eines idealen Blutersatzmittels (PESKIN et al. 1969).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden und Affen konnte durch einen Totalaustausch (HK gleich Null) die grundsätzlichen Fähigkeit von sfHb, Sauerstoff zu transportieren, gezeigt werden. Dabei betrugen die Überlebenszeiten zwischen 3 und 24 Stunden bei den verschiedenen Untersuchern (BRAASCH 1973; PALANI et al. 1974; MOSS et al. 1978), woraus geschlossen wurde, daß Hb-Lösung in Abwesenheit von Erythrozyten in der Lage ist, eine ausreichende Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten (BRAASCH 1973; PALANI et al. 1974; MOSS et al. 1978). Beim Vergleich zwischen Dextran und sfHb war die O_2-Versorgung nach sfHb eindeutig besser: nur die sfHb-behandelten Tiere überlebten die Austausch- und Nachaustauschphase (PESKIN et al. 1969; MOSS et al. 1978). Auch UNSELD (1974) zeigt bei Schockversuchen an Schweinen, daß Hb-Lösung Sauerstoff ans Gewebe abgibt, was sich in einer erhöhten $AVDO_2$ niederschlägt. Versuche in vitro mit isoliertem Rattendarm ergaben keine wesentlichen Veränderungen der Fähigkeit zum aktiven Transport von Zuckern bei Verwendung von sfHb anstelle von Rattenblut. Da der aktive Transport energieabhängig ist, kann man davon ausgehen, daß die Sauerstoffversorgung der Darmepithelien ausreichend war (FÖRSTER et al. 1974). Bei In vivo-Versuchen an Hunden wurde mit Hilfe von Platinelektroden die Sauerstoffversorgung der Bauchorgane und Skelettmuskeln gemessen. Während der gesamten Hämodilution blieb der Gewebssauerstoffdruck innerhalb vertretbarer Grenzen, verschlechterte sich dann in der nachfolgenden Phase zusehends und zwar parallel dem Abfall des HZV; dies wurde noch akzentuiert durch eine linksverschobene Sauerstoffbindungskurve, das heißt, die Gewebsversorgung kann nur bei entsprechender Kreislaufstabilität aufrecht erhalten werden (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Zwischen der Sauerstoffbeladung von sfHb und Erythrozyten-Hämoglobin besteht keine Interferenz. SfHb wird genau so wirksam mit Sauerstoff beladen wie Erythro-

zyten-Hämoglobin, jedoch ist die Sauerstoffabgabe unterschiedlich: während Erythrozyten-Hb schon unter normalen Bedingungen Sauerstoff ans Gewebe abgibt, ist dies bei sfHb nur bei hoher O_2-Ausschöpfung bzw. bei niedrigem pO_2 der Fall (KAPLAN et al. 1975). Obwohl sfHb grundsätzlich Sauerstoff ans Gewebe abgeben kann, war es bisher leider nicht möglich, für das freie Hb ähnlich günstige Bedingungen zu schaffen, wie sie für das intrazelluläre Hb bestehen. Die sfHb-Lösung zeigt zwar die typische s-förmige Sauerstoffbindungskurve, ist jedoch im Vergleich zu Vollblut deutlich nach links verschoben (BONHARD 1973; SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 a,b; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975; BONHARD 1975 a; JESCH et al. 1975), da die O_2-Affinität höher ist, als bei intrazellulärem Hb. Der p_{50}-Wert schwankt in der Literatur zwischen 13 mmHg (KAPLAN et al. 1975) und 20-21 mmHg (BONHARD 1973; SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 b), das heißt er ist eindeutig niedriger als im Vollblut mit 27 mmHg. Als Ursachen für die erhöhte Sauerstoffaffinität von freiem Hb kommen der höhere pH des Blutes (7,4) gegenüber den Erythrozyten (7,25), die verminderte extrazelluläre Konzentration und vor allem das fehlende DPG in Frage (BONHARD 1976). 2,3-DPG hebt den p_{50}-Wert. Absolut DPG-freies Hb kommt über einen p_{50}-Wert von 15 mmHg nicht hinaus: "stripped hemoglobin" (BONHARD 1976). BONHARD (1972,1973,1975a) bemüht sich deshalb durch eine nach RABINER et al. (1967) modifizierte Präparationstechnik den DPG-Gehalt der Hb-Lösung zu erhöhen. Obwohl die Hb-Lösung von BONHARD 2,3-DPG enthielt, war bei in vivo Versuchen an Hunden die Sauerstoffaffinität schon kurze Zeit nach Infusion wieder erhöht (SUNDER-PLASSMANN et al. 1973a,b; SIMMENDINGER et al. 1974; ENDRICH et al. 1976). Das DPG wird sehr rasch über die Niere ausgeschieden, so daß spätestens nach 15 Minuten der p_{50}-Wert wieder bei 15-17 mmHg liegt, was dem "stripped hemoglobin" entspricht; es kann deshalb nur in der Initialphase die Sauer-

stoffversorgung des Gewebes verbessern (BONHARD 1973, 1976).
Nachdem DPG in vivo nicht die erwartete Verbesserung zeigte, wurde mit der Einführung des Pyridoxalphosphats eine neue Phase in der Frage der Sauerstoffaffinität eingeleitet. Pyridoxalphosphat konkurriert um die Bindungsstelle von DPG am Hb-Molekül und kann die O_2-Affinität der Hb-Lösung senken, es hat damit ähnliche Wirkungen auf das freie Hb wie DPG und ATP auf das intraerythrozytäre Hb (BENESCH et al. 1969a,b). Durch irreversible Bindung von Pyridoxalphosphat (PP) an das N-terminale Valin der Beta-Kette des Hb-Moleküls unter Bildung einer Schiffschen Base (Modifikation nach BENESCH et al. 1969 a,b; 1971) gelingt es BONHARD (1976) ein stabiles Hb-Molekül mit einem p_{50} von 32 mmHg herzustellen, das damit die O_2-Abgabebereitschaft von Erythrozyten zumindest in vitro noch übertrifft (BONHARD 1976). In der Anwendung dieser Hb/PP-Lösung zeigte sich, daß die Senkung der Sauerstoffaffinität zu einer Verbesserung der Sauerstoffabgabe führte (JESCH et al. 1975; MESSMER et al. 1976,1977). Gewebemessungen ergaben eine eindeutig verbesserte Sauerstoffversorgung (MESSMER et al 1977). Den höchsten p_{50}-Wert weist sfHb mit 2 mmol PP auf, aber auch sfHb/PP, das heißt irreversibel gebundenes Pyridoxalphosphat erhöht den p_{50}-Wert signifikant gegenüber normaler sfHb-Lösung (GREENBURG et al. 1977). GREENBURG (1977) fand sogar eine verlängerte intravasale Verweildauer von sfHb/PP gegenüber sfHb, dies konnte jedoch von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (JESCH et al. 1975; MESSMER et al. 1976,1977).

Gerade hinsichtlich der VOLUMENSUBSTITUTION sind seit der Einführung der Plasmaexpander entscheidende Fortschritte erzielt worden. Sowohl die synthetischen Plasmaexpander als auch Humanalbumin haben hinreichend lange HWZ um sie als Therapeutika, besonders in der Intensiv-

und Notfallmedizin sowie der Chirurgie sinnvoll einsetzen zu können. Da Hämoglobinlösung mit einem MG von 68 000 ein ähnliches MG wie Albumin (69 000) besitzt, waren hinsichtlich der Volumensubstitution und HWZ durchaus günstige Eigenschaften zu erwarten. Bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Dextran 70, 5%-Albumin und sfHb waren als Plasmaexpander initial alle drei gut wirksam (KAPLAN et al. 1975). Die Viskositätsabnahme des Blutes nach Infusion von sfHb sollte sich besonders günstig auf die Mikrozirkulation auswirken, d.h. die Sauerstoffversorgung des Gewebes nach Ischämie verbessern helfen (COKELET et al. 1968; MESSMER et al. 1972a; SUNDER-PLASSMANN et al. 1973b). In der Initialphase der Therapie scheinen sich die Erwartungen an sfHb-Lösung zu erfüllen. Aufgrund der guten kolloidosmotischen Wirksamkeit wird die Hämodynamik eindeutig verbessert (AMBERSON et al. 1949; RABINER et al. 1967; ZUCK et al. 1978). Mittlerer arterieller Druck, Blutvolumen, Blutdruck und Herzzeitvolumen normalisieren sich oder steigen zum Teil sogar über den Ausgangswert an (O'SHAUGHNESSY et al. 1939; AMBERSON et al. 1949; RABINER et al. 1967; PESKIN et al. 1969; SIMMENDINGER et al. 1974; UNSELD 1974; JESCH et al. 1975; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Diese eindeutige Verbesserung gilt allerdings nur für die erste Phase nach der Hb-Infusion. Bereits O'SHAUGHNESSY et al. stellten fest, daß die infundierte Hb-Lösung zu rasch in Lymphe, Urin und RES verschwindet. 5-10 Minuten post infusionem konnte bereits Hb im Ductus thoracicus nachgewiesen werden, 60 Minuten nach Infusion war die Konzentration in der Lymphe gleich hoch wie im Blut, das bedeutet, daß sfHb in erheblichem Umfang durch die Kapillaren ins Gewebe verschwindet (SUNDER-PLASSMANN et al. 1973a). Im Urin erschienen innerhalb der ersten 4 Stunden je nach Autor, Versuchstier und Versuchsbedingung zwischen 9,3% (RABINER et al. 1967) und 30% (BIRNDORFF et al. 1970; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975),

die HWZ betrug zwischen 120 Minuten (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975) und 4-5 Stunden (RABINER et al. 1967). Nach Untersuchungen von SIMMENDINGER et al. (1974) befanden sich bereits 2 Stunden nach Infusion 52% des infundierten Hb extravasal. Die Befürchtung jedoch, daß dies zu Gewebsödemen oder gar zu Lungenödemen führen könnte, erwies sich als unberechtigt (ENDRICH et al. 1976; MESSMER et al. 1977). Das HZV erfährt keine dauerhafte Verbesserung, da dem verbesserten Effekt auf die Blutviskosität, was eigentlich eine Zunahme des HZV bedingen müßte (MESSMER et al. 1972; SUNDER-PLASSMANN et al. 1975) der schnelle Abfall des Blutvolumens entgegensteht (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Außerdem steigt der periphere Kreislaufwiderstand nach Infusion von sfHb trotz der Viskositätsabnahme deutlich an (SIMMENDINGER et al. 1974; UNSELD 1974). Diese Eigenschaften verlangen, daß spätestens 4-5 Stunden nach Erstinfusion eine weitere sfHb-Infusion gegeben wird, oder eine Bluttransfusion stattfindet (UNSELD 1974). Die kurze HWZ bzw. Wirksamkeit wird durch verschiedene Faktoren bedingt. Es besteht eine reversible Dissoziation des Tetramer in Dimere. Experimentelle Daten lassen vermuten, daß nur die dimere Form des Hb-Moleküls den Glomerulumfilter der Niere passiert (BUNN et al. 1969b). Der Abbau des freien Hb geschieht in der Niere und im RES. Infundiertes Hb wird als Dimer, aber auch als Tetramer an Haptoglobin gebunden (BUNN et al. 1969a,b). Der daraus entstehende Komplex wird im RES, besonders der Leber abgebaut. Übersteigt die infundierte Hb-Menge die Haptoglobinbindungskapazität, dann werden die Dimere über die Niere ausgeschieden, ein Teil wird rückresorbiert und im Tubulusepithel der Niere abgebaut (BUNN et al. 1969a). Wird die Rückresorptionsquote der Niere überschritten, so erscheint freies Hb im Urin (BUNN et al. 1969a; ZUCK et al. [illegible].

Es ist verständlich, daß angesichts der offensichtlichen

Mängel von sfHb-Lösung hinsichtlich der intravasalen Verweildauer, nach Möglichkeiten gesucht wurde, diese zu verlängern. Dabei lag es nahe, das Hämoglobinmolekül mit schon bekannten Plasmaexpandern zu verknüpfen, um deren längere HWZ auszunützen (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Die chemische Verknüpfung des Hb-Moleküls mit Humanalbumin zeigte ein eindeutig länger aufrechterhaltenes Blutvolumen, sowie einen stabileren Blutdruck, auch war die Überlebenszeit, verglichen mit Kontrolltieren, die mit normalem Hb behandelt wurden,länger (SUNDER-PLASSMANN et al. 1975). Auf der anderen Seite jedoch war die Sauerstoffbindungskurve noch weiter nach links verschoben und zeigte nicht mehr den s-förmigen Verlauf, als Hinweis darauf, daß die normale Mobilität und Interaktionsfähigkeit mit Sauerstoff eingeschränkt war (SUNDER-PLASSMANN et al 1975).
An Dextran 20 gebundenes Hb verschwindet sehr langsam aus der Blutbahn und dabei nur unwesentlich über die Niere, d.h. die HWZ ist gegenüber einfachem Hb deutlich verlängert. Allerdings ergab sich auch hier, wie bei dem Humanalbumin-Hb-Komplex eine Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve und damit eine erhöhte Sauerstoffaffinität (BLUMENSTEIN et al 1978).
Durch Reaktion von Hb-Lösungen mit Diäthylmalonimidatestern entstehen quervernetzte intermolekulare und intramolekulare Komplexe, in Abhängigkeit von der relativen Konzentration von Hb und der Länge der C-Kette des Imidat-Esters. Sowohl intra- als auch intermolekulare Komplexe zeigten nach Infusion in Kaninchen eine deutlich verlängerte HWZ (ungefähr 10-fach) gegenüber einfachem Hb. Auch war die Bindung an Haptoglobin deutlich vermindert (MOK et al. 1975). Bei weiteren Untersuchungen ergab sich jedoch auch hier eine hohe Sauerstoffaffinität des quervernetzten Hämoglobins. Die Vermutung liegt nahe, daß durch die Strukturveränderung des Hb-Moleküls die Interaktionsfähigkeit mit Sauerstoff vermindert wird (HORO-

WITZ et al. 1978).
Die Kopplung von Hämoglobinmolekülen über Dialdehydbrücken (HbHb) und die dadurch erreichte Erhöhung des MG macht es möglich, die intravasale Verweildauer mehr als zu verdoppeln, jedoch liegt der p_{50}-Wert im Bereich von "stripped hemoglobin" (BONHARD 1976). Die HWZ dieses polymerisierten Hämoglobins beträgt 13 Stunden und ist damit deutlich höher als bei einfachem Hb mit 3 Stunden (FÖRSTER et al 1977).
Bisher schien es also nur möglich, entweder die Sauerstoffaffinität zu senken oder die HWZ zu verlängern, nicht jedoch beides. MESSMER et al. (1978) weisen nun auf die Entwicklung einer polymerisierten sfHb-Lösung mit Pyridoxalphosphat (HbHb/PP) in Zusammenarbeit mit BONHARD hin, die einen p_{50} von 18-20 mmHg haben soll. BONHARD hat bei der Herstellung dieser Lösung zwei seiner Verfahrenstechniken verknüpft und eine Lösung entwickelt, in der die Hb-Moleküle durch Polymerisation vergrößert wurden, wodurch sich die HWZ verlängerte, und durch Pyridoxilierung die Sauerstoffaffinität gesenkt wurde (BONHARD mündl. Mitteilung). Diese Lösung stand auch uns für unsere tierexperimentellen Untersuchungen zur Verfügung.

METHODIK

VERSUCHSGRUPPEN:

Der Versuch umfaßte zwei Gruppen:

1. Belastungsversuche an vierzehn Minischweinen (Serie I mit den Tier-Nummern 341-354), d.h. Belastung (Hämodilution) mit 3 g HbHb/PP pro kg Körpergewicht und Untersuchung von Hämodynamik, Sauerstoffversorgung und Säure-Basen-Haushalt einerseits, sowie morphologische und funktionelle Nierenuntersuchungen andererseits (Inaugural-Diss. von Herrn Meier in Vorber.).
2. Belastungsversuche an fünf Minischweinen (Serie II mit den Tier-Nummern 365-369), wobei die Tiere mit 2 g HbHb/PP pro kg Körpergewicht belastet wurden. Die Messungen, Bestimmungen und Untersuchungen entsprachen denen der Serie I, wobei die Versuchsbedingungen leicht modifiziert wurden.

VERSUCHSTIERE:

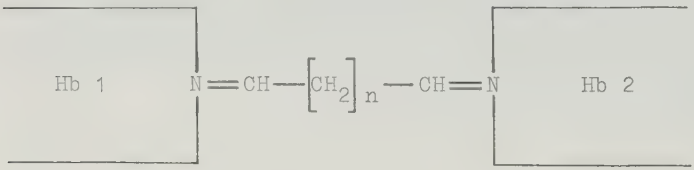
Als Versuchstiere standen uns in Serie I vierzehn weibliche Minischweine (Nr. 341-354) mit einem Durchschnittsgewicht von 26 kg zur Verfügung. Bei einigen Tieren dieser Serie fielen eine verstärkte Flankenatmung und Tachypnoe vor Versuchsbeginn auf.

Die Serie II bestand aus fünf weiblichen Tieren (Nr. 365-369) mit einem Durchschnittsgewicht von 16,5 kg. Die Tiere waren vor Beginn der Versuche unauffällig.

Alle Tiere wurden im Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen gezüchtet (STRUCK 1973).

VERSUCHSLÖSUNG:

Als Versuchslösung diente eine von K. Bonhard in Zusammenarbeit mit der Firma Biotest/Frankfurt a.M. hergestellte stromafreie Hämoglobinlösung aus Erythrozyten verfallener Blutkonserven (BONHARD 1976). Dabei handelte es sich um eine pyridoxilierte und polymerisierte stromafreie Hämoglobinlösung.
Die Pyridoxilierung erfolgte durch kovalente Bindung des Pyridoxalphosphats an das N-terminale Valin der Beta-Kette des Hämoglobinmoleküls unter Bildung einer Schiffschen Base (BONHARD 1976).
Die Molekülvergrößerung (Polymerisation wurde durch ein Aneinanderkoppeln der Hb-Moleküle mit Hilfe von Dialdehyden (BONHARD 1976) erreicht:



Die Hämoglobinlösung war ungefähr 6%-ig, d.h. 6 Gramm Hämoglobin pro 100 ml Lösung. Ungefähr 10% der Hb-Moleküle lagen als einfaches, nicht polymerisiertes Hb vor; der Polymerisationsgrad der übrigen Moleküle betrug zwischen 2 und 5 Molekülen (BONHARD, pers. Mitt.).
Die Osmolarität der Hb-Lösung betrug 400 mosm./l. Es wurden verschiedene Chargen verwendet, die durch Chargen-Nummern gekennzeichnet waren (weitere Angaben finden sich in Tabelle 1).

VERSUCHSBESCHREIBUNG:

Serie I:

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere normal im Stall gehalten, ohne Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr zu kontrollieren.

1. Versuchstag

Am Versuchstag wurde ein Tier ausgewählt, das Tier war zu Versuchsbeginn nicht nüchtern. Die Prämedikation erfolgte im Stall, dabei wurde dem Versuchstier eine Mischspritze mit 50 mg Ketanest^{R} (1 ml), 80 mg Stresnil^{R} (2 ml) und 0,5 mg Atropin (1 ml) intramuskulär injiziert.
Nach 5-10 Minuten fielen die Tiere auf die Seite, wurden daraufhin aus dem Stall getragen, gewogen und im Operationsraum auf einem besonderen Holzgestell (krippenförmig) in Rückenlage befestigt.Zur Überwachung des EKG und der Pulsfrequenz wurden drei Nadelelektroden mit Pflastern an der Brustwand über dem Herzen befestigt, so daß es möglich war, EKG und Herzfrequenz kontinuierlich am Monitor (HELLIGE MS-Monitor) zu überwachen. Sofort danach wurde der Blasenkatheter mit Hilfe eines Proktoskops und eines Lokalanästhetikums (KONOLD et al. 1972) gelegt.
Bei den ersten Versuchen schafften wir uns einen venösen Zugang durch Venenpunktion am Ohr, mit einiger Übung jedoch gelang es uns bei den weiteren Versuchen schneller und zuverlässiger sofort die Vena jugularis mit Seldinger-Besteck zu punktieren (STRUCK 1973) und einen Venenkatheter in die Vena cava vorzuschieben. Über diesen Katheter wurden zur Aufrechterhaltung der Narkose kleine Mengen Ketanest^{R} nachgespritzt. Bewußt wurde auf eine Inhalationsnarkose verzichtet, wegen der dadurch bedingten Atemdepression und Blutgasveränderung.
An den Venenkatheter wurde unverzüglich über einen Dreiwegehahn eine Elektrolytlösung angehängt, um den Katheter

durchgängig zu halten. Außerdem schlossen wir einen Druckaufnehmer (SP 37, CEC-Druckaufnehmer) zur Messung des ZVD an den Dreiwegehahn an. Auch die Entnahme der venösen Blutproben für das Labor und die Blutgasanalysen erfolgten aus dem Venenkatheter. Nach Präparation der rechten Hinterlaufshauptarterie schoben wir intraarteriell eine Thermistorsonde bis in die Höhe des Processus xiphoideus vor, um die Temperaturveränderungen nach Injektion der Kältelösung (isotonische Kochsalzlösung) in Herznähe zu messen und dadurch das HZV möglichst genau zu bestimmen. Außerdem konnte mit dieser Sonde die zentrale Körpertemperatur ständig kontrolliert werden.
Die Präparation der linken hinteren Hauptbeinarterie diente dazu, einen arteriellen Katheter zu legen. Dieser wurde über einen Dreiwegehahn und ein Verbindungsstück mit einem Druckaufnehmer (Statham Element SP 37, CEC Druckaufnehmer) zur Bestimmung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) am Herz-Kreislaufrechner (HZV-Gerät Fischer, Typ HZV BN 6560 HELLIGE mit Schreiber: Hellige 4K-Schreiber) angeschlossen. Die linke Hinterbeinarterie diente auch zur Entnahme der arteriellen Blutproben für das Labor, sowie zur Blutgas- und Lactatbestimmung. Anschließend wurde auch die Vena jugularis der zweiten Seite mit Hilfe der Seldinger-Technik (STRUCK 1973) punktiert und unter Druckkontrolle ein Swan-Ganz-Katheter (NECHWATAL et al. 1975) in die Arteria pulmonalis eingeschwemmt. Dieser diente zur Messung des mittleren Pulmonalisdrucks (MPD), ebenfalls mit Hilfe eines Druckaufnehmers (SP 37, CEC-Druckaufnehmer).

Der eigentliche Versuch teilte sich in 4 Clearance-Perioden (CP); dabei wurde der Ausdruck Clearance zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Nierenuntersuchung übernommen und ist gleichbedeutend mit Meßperiode.
CLEARANCE 1 dauerte 3 Stunden und diente zur Bestimmung

der Ausgangswerte. Sie begann vor der Gefäßpräparation. Druck- und Herzkreislaufmessungen sowie Blutentnahmen und die Sammlung des Urins wurden durchgeführt. Blutgase, Sauerstoffsättigung, Hämatokrit und Lactat konnten sofort bestimmt werden. Die Blut- und Urinproben für die Laborbestimmungen bewahrten wir bis zur Abgabe im Labor (am Abend des Versuchstages) im Kühlschrank auf. Als Ausgangswerte dienten die Messungen und Bestimmungen am Ende der CP bzw. die Mittelwerte der während der Clearance gemessenen Einzelwerte.
CLEARANCE 2 dauerte ebenfalls 3 Stunden. Sie schloß sich direkt an Cl.1 an und begann mit der Entblutung der Tiere in Blutspenderflaschen mit Stabilisatorflüssigkeit (100 ml). Die Tiere sollten mit 3g/kgKG Hb-Lösung belastet werden. Die Entblutung wurde halb so groß gewählt wie die zu infundierende Hb-Lösung. Druck- und Herzkreislaufmessungen schlossen sich an, die zu einem Wert am Ende von Cl.2 gemittelt wurden. Blutabnahmen zur Laborbestimmung, Blutgasanalysen und Urinprobenabnahmen erfolgten am Ende der CP.
Nach Ende von Cl.2 wurden die Tiere kunstgerecht verbunden - alle Katheter blieben liegen - und in den Stoffwechselkäfig gebracht. Vorher erhielten sie noch 4 Mill. Einheiten Megacillin forte^{R} i.m. als Infektionsprophylaxe. Damit endete der 1. Versuchstag.

2. Versuchstag

Am Morgen des 2. Versuchstages erhielten die Tiere einen Liter Wasser zu trinken angeboten.
CLEARANCE 3 dauerte 24 Stunden und begann mit dem Ende von Cl.2, d.h. die nächste Meßserie fand 24 Stunden nach dem Ende von Cl.2 statt. Dazu wurden die Tiere im Stoffwechselkäfig wieder mit Ketanest^{R}, Stresnil^{R} und Atropin narkotisiert und in den Operationsraum gebracht. Dort erfolgten nach Freilegen und Anschließen der Katheter die

verschiedenen Messungen und Blutentnahmen, was ungefähr 30 Minuten dauerte. Zur Bestimmung der Isotopenclearance (MEIER, Diss. in Vorber.), die in jeder Cl. ermittelt wurde, war es notwendig die Tiere 2 Stunden in Narkose zu halten. Nach Injektion von 2 Mill. Einheiten Megacillin forte^{R} und nach dem Verband anlegen kamen die Tiere zurück in den Stoffwechselkäfig.

3. Versuchstag

Die Tiere erhielten morgens wieder einen Liter Wasser zu trinken angeboten.
CLEARANCE 4 dauerte ebenfalls 24 Stunden und schloß sich direkt an Cl.3 an. Die Prämedikation erfolgte wie am Vortag im Stoffwechselkäfig. Nach den Messungen und den Blut- bzw. Urinabnahmen wurden die Thermistorsonde und alle Katheter, mit Ausnahme des zentralvenösen Katheters entfernt. Nach Injektion von weiteren 2 Mill. Einheiten Megacillin forte^{R} kamen die Tiere wieder zurück in den Stoffwechselkäfig. Sie erhielten bis zur Operation am 4. Versuchstag keine Nahrung.

1. Versuchstag		2. Versuchstag		3. Versuchstag
Cl.1 3 Std.	Cl.2 3 Std.	Cl.3 24 Std.	Cl.4 24 Std.	

4. Versuchstag

Am 4. Versuchstag fand die erste Operation der Tiere statt. Nach bekannter Prämedikation erfolgte die weitere Narkose mit Hilfe von 500 mg Ketanest^{R}, das in eine 500 ml-Flasche mit Elektrolytlösung gegeben wurde um dann über den liegengebliebenen zentralvenösen Katheter infun-

diert zu werden.
Bei der Operation wurden die rechte Niere und eine Leberprobe zur histologischen Untersuchung entnommen. Die histologischen Untersuchungen führte Herr Schneider am Pathol. Institut in Frankfurt/a.M. durch. Nach der Operation kamen die Tiere zurück in den Stall.

Zwischen dem 13. und 15. Versuchstag fand die zweite Operation statt. Bis zur 2. Operation wurden die Tiere normal im Stall gehalten und ernährt. Die Medikation entsprach der bei der ersten Operation. Bei der OP wurde die linke Niere entfernt, sowie eine Leber- und Milzprobe entnommen. Die Tötung der Tiere erfolgte mittels hochdosierter intrakardialer KCL-Injektion. Postmortal entnahmen wir noch Gewebsproben aus Lunge und Herz zur histologischen Untersuchung.

MESSUNGEN UND BESTIMMUNGEN:

Herz-Kreislaufparameter:

Mittlerer arterieller Druck (MAD), zentralvenöser Druck (ZVD) und mittlerer Pulmonalisdruck (MPD) wurden mittels Druckaufnehmer (Statham SP 37, CEC-Druckaufnehmer) bestimmt.
Die Herzfrequenzmessung erfolgte über die Brustwandableitung (HELLIGE MS-Monitor).
Herz-Zeit-Volumen (HZV), Schlagvolumen (SV), peripherer Gesamtwiderstand (KW) und Leistung (L) wurden unter Verwendung eines Herz-Kreislaufrechners (HZV-Gerät Fischer Typ HZV BN 6560 Hellige mit Hellige 4K-Schreiber) bestimmt.
Die Temperaturmessung erfolgte über die Thermistorsonde.
Die Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: In Cl.1 orientiernde Messungen. Ermittlung der Ausgangswerte ("Normalwerte") am Ende von Cl.1. Die

nächsten Messungen erfolgten in Cl.2 nach der Entblutung und während der Infusion der Hb-Lösung. Weitere Messungen fanden jeweils am Ende von Cl.2, 3 und 4 statt.

Blutentnahmen:

18 ml am Ende jeder Clearance für Laborbestimmungen.
6 ml nach Aderlaß zur Blutgas-, Lactat- und Hämatokritbestimmung.
6 ml nach Belastung mit HbHb/PP zur Blutgas-, Lactat- und Hämatokritbestimmung.
5x3ml in jeder Clearance für die Isotopenmessungen.

Urinsammlung:

Für Labor- und Volumenbestimmungen wurde in jeder Cl. der Urin mit Hilfe eines Urinbeutels gesammelt.

Sofort gemessene Parameter:

Blutgase (pO_2, pCO_2 und pH) im Corning Blutgasanalyzer (Blutgasgerät 165).
Lactat im Lactat-Analyzer 640 - La Roche - .
Sauerstoffsättigung im Oxymeter (American Optical Company).
Hämatokrit in Hämatokritglasröhrchen.

Die Berechnung von Bicarbonat, Base-Excess und Buffer-Base erfolgte mit Hilfe des Säure-Basen-Rechners HP.
Alle Parameter wurden sowohl arteriell als auch venös bestimmt.

Laborbestimmungen:

Blut: Hb, HK. Anorg. Phosphat, Total Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, BUN, Total Protein und Calcium am SMA 6.

Außerdem wurden Elektrolyte (Na, K, Cl), Serumosmolarität, Serum-Hb, Met-Hb und Haptoglobin bestimmt.

Urin: Volumen, pH und spez. Gewicht wurden sofort gemessen. Die Bestimmung von Osmolarität, Na, K, Cl, BUN, Harnsäure und Kreatinin erfolgte am nächsten Morgen.

Herz-Kreislaufmessungen:

Die Messungen erfolgten nach der Thermodilutionsmethode (SCHORER 1966). Hierbei wurde ein Kältebolus von 5 ml eisgekühlter, steriler NaCl-Lösung in die Arteria pulmonalis oder die Vena cava über die entsprechenden Katheter injiziert.
Mit Hilfe der Thermistorsonde und eines Schreibers (4K-Schreiber Hellige) wurde das gemessene Temperaturprofil (Aufwärmung des Bolus) aufgezeichnet. Die Integration der Temperatur-Zeit-Kurve, die HZV-Bestimmung sowie die Bestimmung der anderen Kreislaufparameter (SV, KW und L) erfolgte mit Hilfe des Kreislaufrechners (HZV-Gerät Fischer Typ HZV BN 6560 Hellige).

Druckmessungen:

Kontinuierliche Messung von MAD, ZVD und MPD über Stathamelemente (SP 37, CEC-Druckaufnehmer).

Serie II:

Versuchsablauf, Messungen und Laborbestimmungen waren grundsätzlich gleich wie in Serie I, jedoch wurden folgende methodische Veränderungen vorgenommen:
Clearance 2 schloß sich nicht sofort an Cl.1 an, sondern wurde erst nach Beendigung der HbHb/PP-Belastung begonnen, der Urin zwischen Cl.1 und Cl.2 wurde verworfen. Der arterielle Aderlaß und die zentralvenöse Belastung mit sfHb-Lösung wurden fraktioniert und im Wechsel (ein Volumenanteil Entblutung zu zwei Volumenanteilen Hb-Infusion) vorgenommen. Die Berechnung der tatsächlichen Hb-Belastung erfolgte anhand von Messungen der Hb-Konzentrationen in der Hb-Lösung und in der Blutentnahmeflasche. Während der Infusion der Hb-Lösung führten wir keine Herz-Kreislauf-Messungen durch. Es fand keine Messung des MPD statt. Die Injektion des Kältebolus zur Bestimmung der Kreislaufparameter erfolgte zentralvenös.

1. Versuchstag				2. Versuchstag	3. Versuchstag
Cl.1 3 Std	Entblutung u. HbHb/PP-Infusion	Cl.2 3 Std	Cl.3 24 Std	Cl.4 24 Std	

STATISTIK:

Aus den vor, während und nach der Infusion von sfHb-Lösung gewonnenen Einzelwerten wurden der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ berechnet. Die Mittelwerte und die Standardabweichung wurden in den Kurven dargestellt. Die statistische Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe des t-Tests (student-test) für (n_x+n_y-2) -Freiheitsgrade (STRUCK 1973). Dabei wurde jeweils die Ausgangsclearance (Cl.1) mit den weiteren Clearances verglichen. Als statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Stichproben galt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 10% betrug, d.h. p kleiner als 0,1 war.

ERGEBNISSE

Allgemeine Verträglichkeit

Die Infusion der stromafreien Hämoglobinlösung wurde von allen Tieren gut vertragen. Bei fast allen Tieren jedoch trat am Nachmittag des ersten Versuchstages Muskelzittern auf. Schnauze und Haut waren bei einigen Tieren nachmittags deutlich abgekühlt. Alle Tiere zeigten vormittags starke Unruhe, während sie am Nachmittag zusehends ruhiger wurden.

Mortalität

Serie I (Tab. 2a):
Bis auf ein Tier überlebten alle Tiere die eigentliche Belastungsphase, d.h. die ersten drei Tage (Clearance 1 bis Clearance 4).
Zwei Tiere mußten wegen schlechtem Allgemeinzustand getötet bzw. vorzeitig operiert werden.
Fünf Tiere starben zwischen dem 2. und 12. Tag.
Die histologische Untersuchung ergab bei allen Tieren eine schwere Bronchopneumonie.
Ein Tier zeigte histologisch und funktionell die Zeichen einer schweren Nierenschädigung, die als Todesursache in Betracht kommt.
Bei einem Tier fand sich histologisch ein eitrig infiltrierter Parietalthrombus im Herzen und kleine septicopyämische Herde des Myokards.
Bei einem Tier kam es zur Perforation des rechten Vorhofs durch den Katheter.
Vier Tiere verbluteten intraoperativ, da die Ligatur des Nierengefäßstiels nicht gelang.

Serie II (Tab. 2b):
Obwohl auch diese Tiere histologisch das Bild einer Pneumonie zeigten, starb keines der Tiere vorzeitig.

Ein Tier starb am 3. Tag an einer postoperativen Blutung.

Gewicht der Tiere (Tab. 2a u. 2b)

Die Tiere der Serie I hatten zu Versuchsbeginn ein Körpergewicht zwischen 21 kg und 32 kg. Das Durchschnittsgewicht betrug 26 kg.
In Serie II betrug das Gewicht der Tiere zu Versuchsbeginn zwischen 12,5 kg und 21 kg, im Durchschnitt 16,4 kg.

Hb-Belastung (Tab. 2a u. 2b)

Die Tiere der Serie I erhielten durchschnittlich 2.92 g/kgKG Hb, bzw. 48,34 ml/kgKG Hb-Lösung. Die Entblutung betrug im Mittel 18,9 ml/kgKG. Die durchschnittliche Entblutungszeit dauerte 9 Min. 48'. Zwischen Entblutung und Hb-Infusion vergingen durchschnittlich 10 Min. 15'.
In Serie II wurde durchschnittlich mit 2,0 g/kgKG Hb, bzw 33,33 ml/kgKG Hb-Lösung belastet. Das infundierte Volumen an Hb-Lösung belief sich durchschnittlich auf 50,6 ml/kgKG, die Entblutung auf 25,5 ml/kgKG. Da Hb-Infusion und Entblutung im Wechsel vorgenommen wurden (siehe Methodik Serie II), war die tatsächliche Hb-Belastung niedriger als das infundierte Volumen.

HERZ-KREISLAUFPARAMETER

Gemessen wurden: Herz-Zeit-Volumen (HZV), Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HF), peripherer Gesamtwiderstand (KW) und Leistung (L).
Außerdem mittlerer arterieller Druck (MAD), zentralvenöser Druck (ZVD) und mittlerer Pulmonalisdruck (MPD).

Herz-Zeit-Volumen (Tab.3, Abb.1 u. 2)

Serie I:
Als Ausgangswert diente das in Cl.1 bestimmte HZV. Es betrug 149,8 ml/Min. kgKG. Nach der Entblutung fiel das HZV auf 93,6 ab und lag damit um 37,5% signifikant unter dem Ausgangswert.
Nach Infusion der Hälfte der zu infundierenden Hb-Menge (Bel.1) stieg das HZV auf 131,1 und nach Infusion der zweiten Hälfte weiter auf 144,9 bzw. 96,7% an. Es unterschied sich damit nicht mehr statistisch signifikant vom Wert in Cl.1. Im weiteren Versuchsverlauf fiel das HZV langsam ab. Nach 24 Stunden war es auf 127,0 abgesunken, was bei einer Signifikanzwahrscheinlichkeit von p kleiner 0,1 gerade eben vom Ausgangsvolumen zu unterscheiden war. Weitere 24 Stunden später war das HZV signifikant auf 121,5 (81,1%) abgesunken.

Serie II:
In Serie II wurde ein Ausgangs-HZV von 187,3 ml/Min. kgKG gemessen. Dieses stieg nach der Hb-Infusion nur leicht und nicht signifikant an. Nach 3 Stunden (Cl.2) war das HZV um 22,3% auf 145,6 abgesunken, was bei p kleiner 0,1 signifikant war.
Trotz eines leichten Anstiegs lag das HZV 24 Stunden nach der Hb-Infusion (Cl.3) mit 149,0 bei einer Signifikanzschranke von p kleiner 0,1 noch signifikant unter dem Ausgangswert. Bis zum Ende von Clearance 4, weitere 24

Stunden später, stieg das HZV wieder auf 152,1 (81,2%) und unterschied sich damit nicht mehr statistisch signifikant vom Ausgangsniveau.

Schlagvolumen (Tab.4, Abb.1 u. 2)

Serie I:
Von 1,43 ml/Min. kgKG in Cl.1 fiel das SV durch die Blutentnahme signifikant auf 0,92 (64,3%) ab. Bereits nach Bel.1 betrug das SV wieder 1,44 und entsprach damit praktisch dem Ausgangswert. Bis zum Ende von Bel.2 stieg das SV weiter leicht an, jedoch statistisch nicht signifikant, um dann allmählich wieder abzufallen. Bis zum Ende von Cl.4 zeigte das SV nur eine geringe Abnahme, die statistisch nicht signifikant war.

Serie II:
Das Ausgangsschlagvolumen in Serie II betrug 1,70 ml/Min. kgKG. Es stieg nach der Belastung leicht, aber nicht signifikant an. Bis zum Ende von Cl.2, nach 3 Stunden, sank das SV auf 1,55 ab, was stat. nicht signifikant war. Diese Abnahme des Schlagvolumens setzte sich in Cl.3 auf 1,18 und in Cl.4 auf 1,07 (62,9%) fort; beide Werte waren stat. signifikant erniedrigt.

Herzfrequenz (Tab.5, Abb.1 u. 2)

Serie I:
Die Herzfrequenz zeigte nur geringe Schwankungen um den Ausgangswert von 109,5 Schläge/Min. in Cl.1, die nicht signifikant waren. Nur in Cl.2 wurde eine HF von 87,7 gemessen, die damit signifikant niedriger lag als in Cl.1.

Serie II:
Die HF in Cl.1 betrug 110,4 Schläge/Min. Sie sank nach der Infusion für p kleiner 0,1 signifikant auf 95,8 (86,8%) ab. Auch am Ende von Cl.2 war die HF mit 93,4 (84,6%)

noch signifikant erniedrigt. Bis zum Ende von Cl.3 stieg die HF über den Ausgangswert auf 130,5 (118,2%), jedoch nicht signifikant an. In Cl.4 setzte sich diese Tendenz weiter auf 140,4 (127,2%) fort, was statistisch signifikant war.

Peripherer Gesamtwiderstand (Tab.6, Abb.3 u. 4)

Serie I:
Vom Ausgangswert mit 2,24 dyn x sec x cm^{-5} in Cl.1 aus, stieg der KW langsam an. Am Ende von Cl.2 erreichte er sein Maximum mit 3,54 (158%), was stat. signifikant war. Danach fiel der KW allmählich wieder ab und war sowohl in Cl.3 mit 2,81 als auch in Cl.4 mit 2,58 nicht mehr signifikant erhöht.

Serie II:
Auch in Serie II stieg der KW von Cl.1 mit 3,6 dyn x sec x cm^{-5} aus langsam an, bis er in Cl.2 mit 5,4 (150%) signifikant über dem Ausgangswert lag. Anschließend fiel der KW wieder ab und erreichte in Cl.4 sein Minimum mit 2,9 (80,6%), was sich jedoch nicht stat. signifikant von dem Wert in Cl.1 unterschied.

Leistung (Tab.7)

Serie I:
Von 5,42 kpm/Min. in Cl.1 fiel die Leistung nach der Entblutung signifikant auf 1,98 (36,5%) ab. Nach Bel.1 erreichte die Leistung mit 5,40 wieder das Ausgangsniveau und stieg in Bel.2 weiter auf 6,64 (122,5%), was stat. signifikant war. In Cl.3 und Cl.4 unterschied sich die Leistung nicht signifikant vom Ausgangswert.

Serie II:
Die Leistung stieg von Cl.1 mit 6,04 dyn x sec x cm^{-5} aus bis nach der Ub-Infusion (Bel.) zwar leicht, aber nicht signifikant an. Danach fiel die Leistung kontinuierlich

ab und war in Cl.3 mit 4,20 (69,5%) und in Cl.4 mit 3,35 (55,4%) signifikant erniedrigt, wobei p kleiner als 0,05 war.

Mittlerer arterieller Druck (Tab.8, Abb.3 u. 4)

Serie I:
Nach der Entblutung (BE) sank der MAD von 94,44 mm Hg in Cl.1 signifikant auf 48,97 (51,9%) ab. Nach Bel.1 stieg der MAD auf 112,36 (119,0%) an und lag damit signifikant über dem Ausgangswert (p kleiner 0,05). In Bel.2 stieg der MAD weiter auf 125,11 (132,5%) an, was für p kleiner 0,001 stat. signifikant war. Am Ende von Cl.2 erreichte der MAD mit 131,13 (138,9%) stat. signifikant sein Maximum. Danach sank er allmählich wieder ab, lag aber am Ende von Cl.3 mit 112,16 (118,8%) immer noch siginifikant höher (p kleiner 0,05) und unterschied sich erst am Ende von Cl.4 mit 98,2 (104,0%) nicht mehr signifikant vom Ausgangswert.

Serie II:
In Serie II stieg der MAD nach der Hb-Infusion leicht an und erreichte in Cl.2 mit 159,3 mm Hg sein Maximum, das 12,6% über dem Ausgangswert in Cl.1 mit 141,5 mm Hg lag, und damit statistisch signifikant erhöht war. Im weiteren fiel der MAD stetig ab und erreichte in Cl.4 mit 98,1 (69,3%) stat. signifikant sein Minimum.

Zentralvenöser Druck (Tab.9)

Serie I:
Mit der Entblutung sank der ZVD von anfänglich 2,45 mm Hg signifikant auf -1,82 ab. Nach Bel.1 stieg er signifikant auf 8,43 mm Hg, nach Belastung 2 signifikant auf 11,73 als Maximalwert an. Bis zum Ende von Cl.2 fiel der ZVD zwar auf 7,98 ab, lag damit aber immer noch signifikant über dem Ausgangsniveau. In Cl.3 und Cl.4 sank der ZVD

weiter auf 4,22 bzw. 3,47 ab und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied mehr zum Ausgangswert.

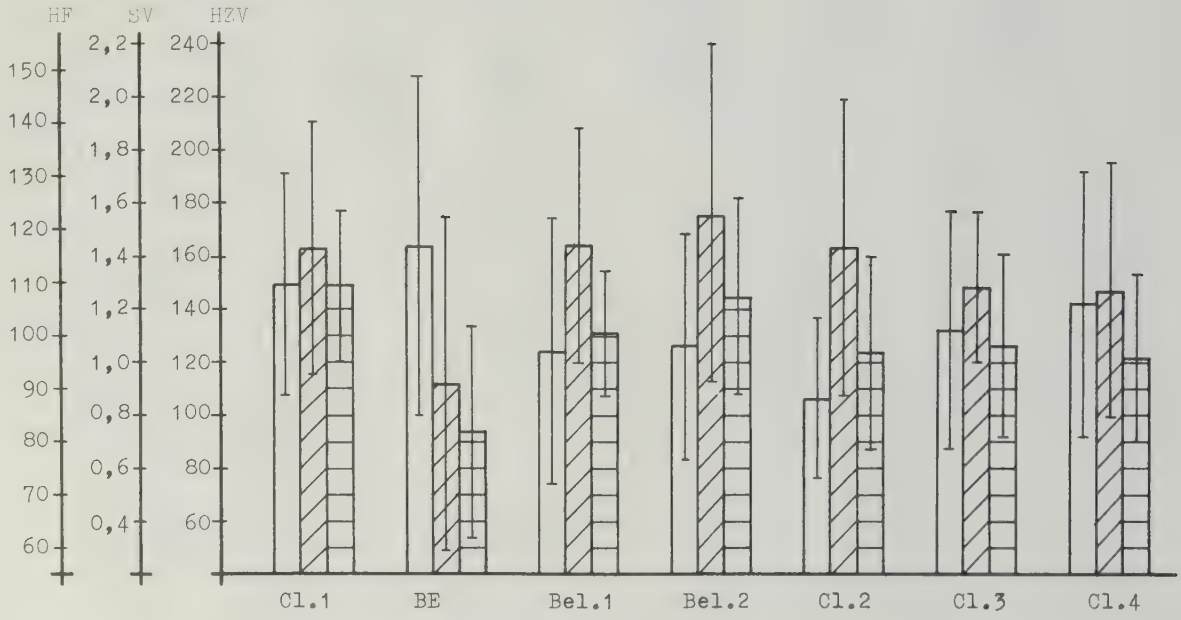
Serie II:
Von 3,6 mm Hg in Cl.1 stieg der ZVD nach der Belastung zwar leicht, aber nicht signifikant an. Danach fiel der ZVD kontinuierlich ab, was in Cl.4 mit -1,0 schließlich stat. signifikant wurde.

Mittlerer Pulmonalisdruck (Tab.10)

Serie I:
Von 10,2 mm Hg in Cl.1 aus fiel der MPD nach der BE signifikant auf 5,0 (49,0%) ab. Nach Bel.1 lag der MPD mit 15,0 bereits signifikant über dem Ausgangswert und stieg in Bel.2 weiter auf 18,5 an. Von dem Maximum in Bel.2 aus nahm der MPD kontinuierlich ab, war aber in Cl.2 mit 17,6 noch signifikant erhöht. In Cl.3 und Cl.4 bestand kein signifikanter Unterschied mehr zur Ausgangsclearance.

Serie II:
In Serie II wurden keine Messungen des MPD durchgeführt.

Abb. 1: Belastung der Tiere mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
Herzfrequenz in Schläge/Min. □
Schlagvolumen pro kgKG in ml/Min. ▨
Herz-Zeit-Volumen pro kgKG in ml/Min. ▤



. : . . . . der Tiere mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)

Herzfrequenz in Schläge/Min. □

Schlagvolumen pro kgKG in ml/Min. ▨

Herz-Zeit-Volumen pro kgKG in ml/Min. ▤

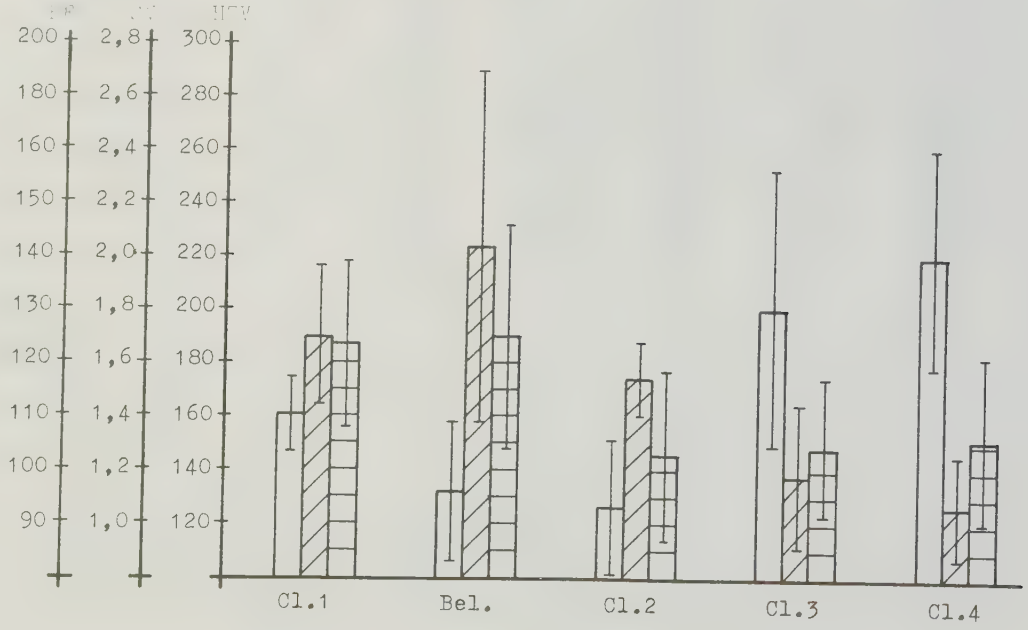


Abb. 3: Belastung der Tiere mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)

Mittlerer arterieller Druck in mm Hg

Peripherer Gesamtwiderstand in dyn x sec x cm^{-5}

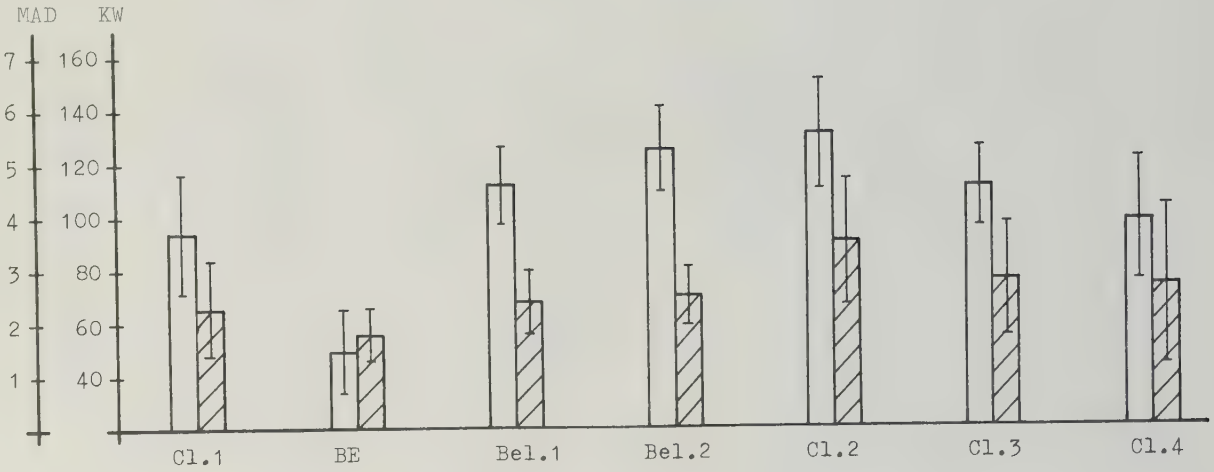
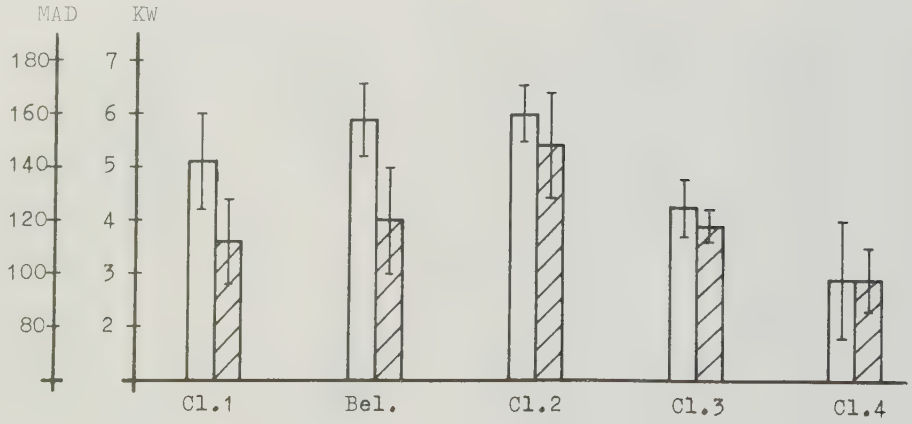


Abb. 4: Belastung der Tiere mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)

Mittlerer arterieller Druck in mm Hg □

Peripherer Gesamtwiderstand in dyn x sec x cm^{-5} □



HÄMATOLOGIE

Es wurden folgende Parameter bestimmt: Erythrozytenzahl, Gesamthämoglobin (Hb), Hämatokrit (HK), Met-Hämoglobin (Met-Hb), Leukozytenzahl und Körpertemperatur.

Erythrozytenzahl (Tab.11, Abb.5 u. 6)

Serie I:
Durch die Entblutung nahm die Erythrozytenzahl von Cl.1 mit 5,82 x 10^6/mikrol. signifikant auf 3,26 (56,0%) in Cl.2 ab (p kleiner 0,001). Die Erythrozytenzahl blieb bis zur OP1 am 4. Tag mit 3,12 (53,6%) signifikant erniedrigt (p kleiner 0,001).

Serie II:
Von 5,57 x 10^6/mikrol. in Cl.1 sank die Erythrozytenzahl durch die Blutentnahme und Hb-Infusion signifikant auf 3,77 (67,7%) in Cl.2 ab. Bis zur OP1 sank die Erythrozytenzahl weiter ab und erreichte bei der OP1 mit 3,18 (57,1%) ihr Minimum. Danach stieg die Zahl bis zur OP2 nach 14 Tagen zwar wieder auf 4,62 (82,9%) an, war damit aber immer noch signifikant erniedrigt.

Gesamthämoglobin (Tab.12, Abb.5 u. 6)

Serie I:
Der Hb-Gehalt fiel von 11,97 g % in Cl.1 signifikant auf 10,77 in Cl.2 ab. Im weiteren Verlauf fiel er allmählich und stets signifikant (p kleiner 0,001) bis auf 6,82 (57,0%) bei der 1. Operation am 4. Tag ab.

Serie II:
In Cl.1 mit 11,80 und Cl.2 mit 10,84 g % zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Danach fiel der Hb-Gehalt ständig und signifikant bis auf 6,45 (54,7%) bei der OP1 ab. Bis zur OP2 nach 14 Tagen stieg der Hb-Gehalt zwar wieder auf 9,95 (84,3%) an, war damit aber immer noch

signifikant erniedrigt.

Hämatokrit (Tab.13)

Serie I:
Von 33,15 % in Cl.1 aus sank der HK bis zum Ende von Cl.2 signifikant auf 17,78 (53,6%) ab. Obwohl der HK von Cl.3 an bis zur OP1 wieder etwas höher lag und zwischen 58,3% und 60,9% des Ausgangswertes betrug, blieb er immer unter dem Wert in Cl.1.

Serie II:
Der Ausgangswert in Cl.1 betrug 32,9 %. Von Cl.2 bis zur OP1 schwankte der HK zwischen 18,0 und 20,5 (54,7% bis 62,3%) wobei alle diese Werte signifikant erniedrigt waren. Bei der OP2 war der HK wieder auf 29,1 (88,4%) angestiegen, unterschied sich damit bei einer Signifikanzschranke von p kleiner 0,1 aber immer noch vom Ausgangswert in Cl.1.

Met-Hämoglobin (Tab.15, Abb.5 u. 6)

Serie I:
Der Met-Hb-Gehalt stieg signifikant von 3,9 % in Cl.1 auf 27,5 % in Cl.2 an. Bis zur OP1 blieb der Met-Hb-Gehalt trotz einer leichten Abnahme auf 16,6 % immer signifikant erhöht.

Serie II:
In Cl.1 betrug das Met-Hb 4,9 %. In Cl.2 stieg es signifikant auf 22,4 und weiter auf ein Maximum von 31,2 in Cl.3 an. Danach sank das Met-Hb wieder langsam auf 25,1 in Cl.4 und 16,4 bei der OP1 ab; beide Werte lagen noch signifikant über dem Ausgangswert.
Bei der OP2 erreichte das Met-Hb 7,0 und war damit nicht mehr signifikant erhöht.

Leukozytenzahl (Tab.14)

Serie I:
Cl.1 mit 13,53 x 10^3 x mikrol.$^{-1}$ und Cl.2 mit 12,39 zeigten keinen signifikanten Unterschied. In Cl.3 stieg die Zahl signifikant auf 21,78 und weiter in Cl.4 auf 23,15 an. Zwar sank die Leukozytenzahl bis zur OP1 auf 19,5 ab, lag damit aber immer noch signifikant über dem Wert in Cl.1.

Serie II:
Von Cl.1 mit 11,22 x 10^3 x mikrol.$^{-1}$ bis zur OP1 mit 12,15 zeigte die Leukozytenzahl keine stat. signifikanten Veränderungen. Nur bei der OP2 war die Zahl mit 16,68 für p kleiner 0,1 stat. signifikant höher als in der Ausgangsclearance.

Körpertemperatur (Tab.16)

Serie I:
von 35,0 °C in Cl.1 aus stieg die Temperatur leicht aber kontinuierlich an, was in Cl.3 mit 36,6 und in Cl.4 mit 36,7 stat. signifikant wurde (p kleiner 0,001).

Serie II:
Zwar stieg die Temperatur von 34,8 °C in Cl.1 signifikant auf 37,3 in Cl.2 an, fiel danach aber in Cl.3 wieder auf 35,9 ab und war erst in Cl.4 für p kleiner 0,1 mit 36,4 wieder signifikant erhöht.

. : Belastu[illegible] der Tiere mit 3 g HbHb/[illegible] pro kgKG (Serie)

[illegible] x [illegible]/mikrol. ☐

[illegible] in g ▨

[illegible] in % ▤

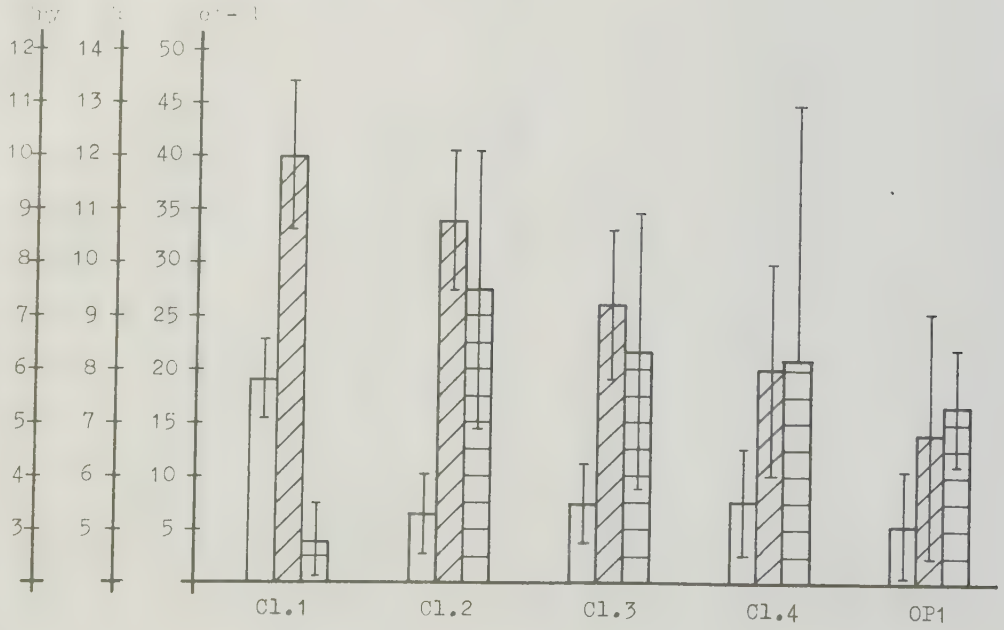
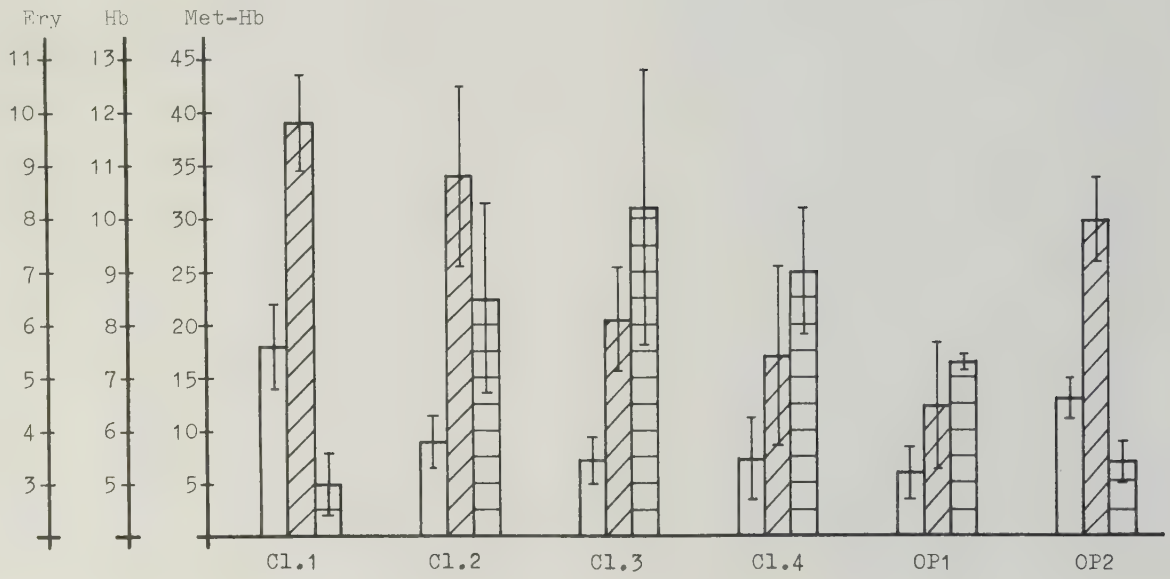


Abb. 6: Belastung der Tiere mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
Erythrozytenzahl x 10^6/mikrol. □
Hämoglobingehalt in g % ▨
Met-Hämoglobingehalt in % ▤



BLUTCHEMIE

Bestimmt wurden: Anorganisches Phosphat, Gesamtbilirubin, Gesamtprotein und Calcium.

Anorganisches Phosphat (Tab.17)

Serie I:
Das Anorganische Phosphat zeigte während des gesamten Versuchs nur geringe Schwankungen, die sich nicht statistisch signifikant von Cl.1 mit 4,83 mg % unterschieden.

Serie II:
Nur in Cl.2 stieg das Anorganische Phosphat mit 8,24 mg % signifikant über Cl.1 mit 5,86 an. Ansonsten zeigten sich nur geringe, stat. nicht signifikante Veränderungen.

Gesamtbilirubin (Tab.18)

Serie I:
Von 0,19 mg % in Cl.1 aus stieg das Gesamtbilirubin langsam an und war in Cl.3 mit 0,68 für p kleiner 0,1 signifikant erhöht. In Cl.4 erreichte das Bilirubin mit 0,78 stat. signifikant sein Maximum. Bis zur OP1 sank der Bilirubinspiegel auf 0,36 ab, war damit aber immer noch signifikant erhöht.

Serie II:
Der Bilirubinspiegel zeigte während des ganzen Versuchs nur geringe Schwankungen um den Ausgangswert in Cl.1 mit 0,30 mg %, die stat. nicht signifikant waren.

Gesamtprotein (Tab.19)

Serie I:
Nur in Cl.2 mit 5,08 mg % lag das Gesamtprotein signifikant unter dem Wert in Cl.1 mit 5,98. Cl.3 bis OP1 zeigten keine signifikanten Unterschiede zur Ausgangsclearance.

Serie II:
Von 6,36 mg % in Cl.1 fiel das Gesamtprotein signifikant auf 3,68 in Cl.2 ab (p kleiner 0,001). In Cl.3 und Cl.4 war das Gesamtprotein wieder im Bereich des Ausgangswertes und stieg bis zur OP2 leicht, aber signifikant auf 6,98 an.

Calcium (Tab.20)

Sowohl in Serie I mit 4,88 mg % in Cl.1 als auch in Serie II mit 5,04 mg % in Cl.1 zeigte das Calcium während des gesamten Versuchsablaufs nur geringe Veränderungen, die statistisch nicht signifikant waren.

BLUTGASE

Sauerstoffsättigung (SO_2), Sauerstoffpartialdruck (pO_2), arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($AVDO_2$), Sauerstoffaufnahme (VO_2), Sauerstoffgehalt (GO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) wurden gemessen bzw. berechnet.

Sauerstoffsättigung (Tab.21a u. 21b)

Serie I:
Die SO_2 fiel sowohl arteriell (Cl.1: 90,3 %) als auch venös (Cl.1: 74,7 %) nach der Hb-Belastung signifikant ab und blieb bis einschließlich Cl.3 mit 86,6 arteriell und 63,2 venös signifikant erniedrigt. In Cl.4 stieg die Sauerstoffsättigung arteriell auf 89,0 an und unterschied sich damit nicht mehr signifikant von der Ausgangsclearance mit 90,3. Die venöse SO_2 blieb auch in Cl.4 mit 64,9 signifikant unter Cl.1 mit 74,7.

Serie II:
Auch in Serie II fiel die Sauerstoffsättigung sowohl arteriell (Cl.1: 93,2 %) als auch venös (Cl.1: 80,0 %) nach der Hb-Belastung bis Cl.3 mit arteriell 89,8 und venös 66,4 signifikant ab. In Cl.4 stieg die arterielle SO_2 auf 93,7 und war damit praktisch identisch mit Cl.1 mit 93,2. Die venöse Sauerstoffsättigung blieb auch in Cl.4 mit 67,7 signifikant unter Cl.1 mit 80,0.

Sauerstoffpartialdruck (Tab.22a u. 22b, Abb.7 u. 9)

Serie I:
Während der arterielle pO_2 nach der Belastung mit stromafreier Hb-Lösung und bis zur Cl.4 nur geringe Schwankungen zeigte, die nicht signifikant verschieden von Cl.1 mit 62,5 mm Hg waren, fiel der venöse pO_2 von 35,5 in Cl.1 auf 28,1 nach Bel.1 und 24,3 nach Bel.2 ab, was in beiden Fällen signifikant war und blieb trotz eines leichten An-

stiegs in Cl.4 auf 27,7 noch signifikant erniedrigt.

Serie II:
Auch in Serie II zeigte der arterielle pO_2 nur geringe, nicht signifikante Veränderungen um den Wert in Cl.1 mit 75,0 mm Hg. Der venöse pO_2 fiel von 39,1 in Cl.1 signifikant auf 23,4 nach der Belastung ab und blieb bis zur Cl.4 trotz eines leichten Anstiegs auf 30,8 signifikant unter der Ausgangsclearance.

Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (Tab.23, Abb.11 u.13)

Serie I:
Die $AVDO_2$ wies während des gesamten Versuchs nur geringe Schwankungen auf, die statistisch nicht signifikant waren. Der Ausgangswert in Cl.1 betrug 2,75 ml O_2/100 ml Blut.

Serie II:
Von 2,23 ml O_2/100 ml in Cl.1 stieg die $AVDO_2$ signifikant auf 4,13 nach der Belastung und weiter signifikant auf ein Maximum in Cl.2 mit 4,49 an. In Cl.3 und Cl.4 sank die $AVDO_2$ wieder auf 2,72 bzw. 2,73 und war damit nicht mehr signifikant erhöht.

Sauerstoffaufnahme (Tab.24, Abb.11 u. 13)

Serie I:
Die Sauerstoffaufnahme zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber dem Mittelwert in Cl.1 mit 3,99 ml O_2 x $Min.^{-1}$ x $kgKG^{-1}$.

Serie II:
Die O_2-Aufnahme stieg von 4,16 ml O_2 x $Min.^{-1}$ x $kgKG^{-1}$ in Cl.1 signifikant auf 7,77 nach der Hb-Belastung. Trotz eines leichten Abfalls war sie in Cl.2 mit 6,55 noch signifikant erhöht. In Cl.3 und Cl.4 bestand keine signifikant erhöhte Sauerstoffaufnahme mehr.

Sauerstoffgehalt (Tab.25a u. 25b, Abb.12 u. 14)

Serie I:
Der Sauerstoffgehalt fiel arteriell von 15,23 ml/100 ml in Cl.1 aus kontinuierlich ab und lag in Bel.1 mit 13,10 schon signifikant unter dem Ausgangswert. Das Minimum lag bei 10,40 am Ende von Cl.4 (p kleiner 0,01).
Die venöse VO_2-Kurve lief parallel dazu. Von 12,57 ml/100 ml Blut in Cl.1 aus fiel sie stat. signifikant auf 9,79 in Bel.1 ab. In Bel.2 lag der VO_2 mit 10,28 zwar wieder etwas höher, fiel aber dann kontinuierlich ab und erreichte am Ende von Cl.4 sein Minimum, das bei 7,50 lag.

Serie II:
Von arteriell 15,52 und venös 13,29 ml/100 ml in Cl.1 aus fiel der Sauerstoffgehalt kontinuierlich ab und lag immer stat. signifikant unter dem Ausgangswert. Die arterielle und die venöse Kurve verliefen nahezu parallel. In Cl.4 erreichten beide ihr Minimum, das arteriell bei 9,81 und venös bei 7,08 lag.

Kohlendioxidpartialdruck (Tab.26a u. 26b, Abb.8 u. 10)

Serie I:
Der pCO_2 wies sowohl arteriell als auch venös nur geringe Veränderungen auf, die stat. nicht signifikant waren.
In Cl.1 wurden arteriell 30,6 und venös 42,6 mm Hg gemessen.

Serie II:
Der arterielle pCO_2 zeigte keine signifikanten Schwankungen um den Ausgangswert in Cl.1 mit 34,0 mm Hg. Der venöse pCO_2 stieg von 38,2 in Cl.1 auf 43,2 nach der Belastung an, was für p kleiner 0,1 signifikant war. In Cl.2 stieg er weiter signifikant auf ein Maximum von 43,3 an. In Cl.3 und Cl.4 fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zur Ausgangsclearance.

Abb. 7: Belastung mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
Sauerstoffpartialdruck in mm Hg
arteriell □
venös ▨

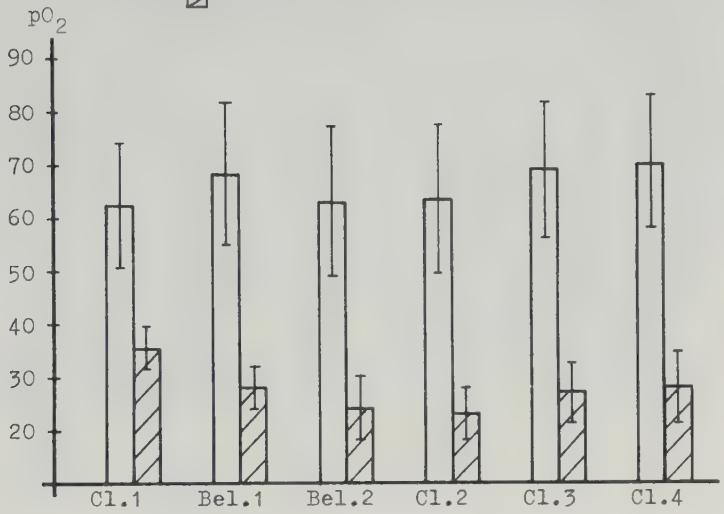


Abb. 8: Belastung mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
Kohlendioxidpartialdruck in mm Hg
arteriell □
venös ▨

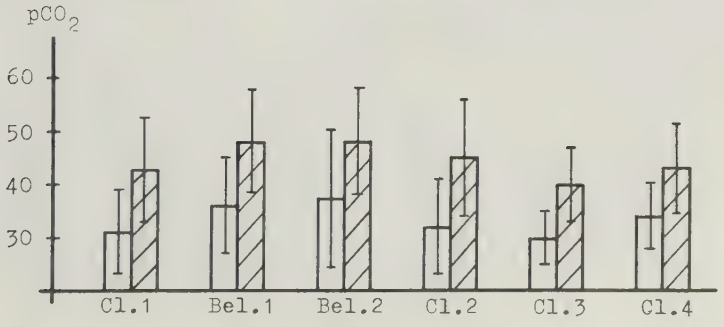


Abb. 9: Belastung mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
Sauerstoffpartialdruck in mm Hg
arteriell
venös

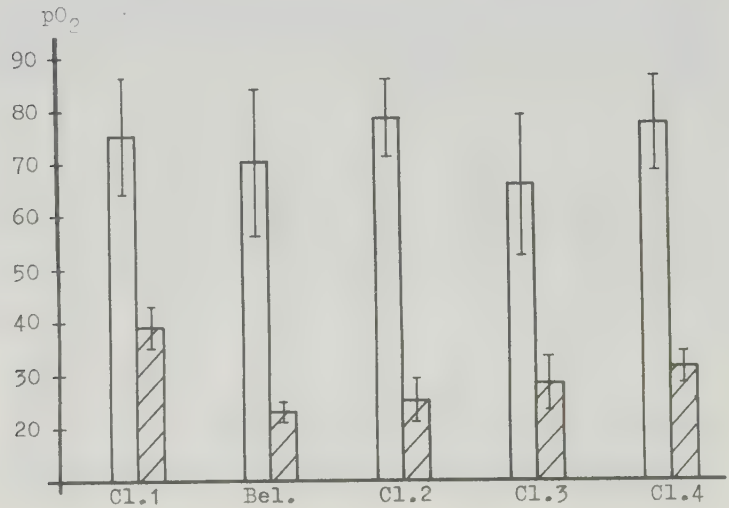


Abb. 10: Belastung mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
Kohlendioxidpartialdruck in mm Hg
arteriell
venös

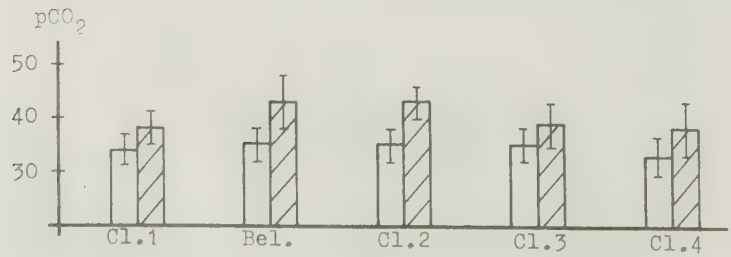


Abb. 11: Belastung mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
Arterio-venöse O_2-Differenz in ml O_2/ 100 ml Blut □
Sauerstoffaufnahme in ml O_2 x min^{-1} x $kgKG^{-1}$ ▨

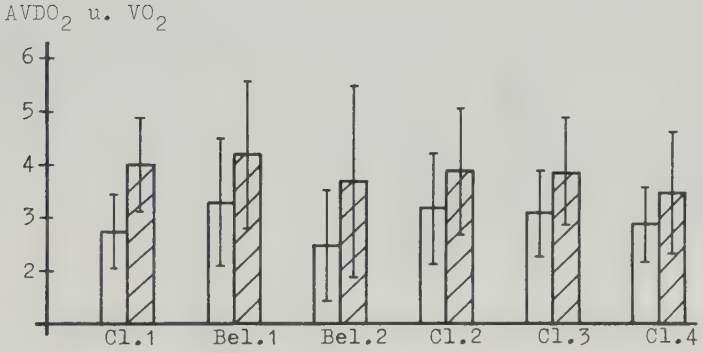


Abb. 12: Belastung mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
Sauerstoffgehalt in ml O_2/100 ml Blut
arteriell □
venös ▨

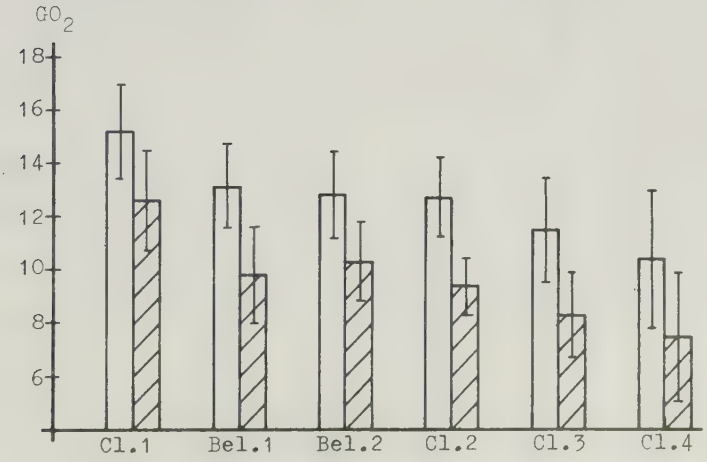


Abb. 13: Belastung mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
Arterio-venöse O_2-Differenz in ml O_2/ 100 ml Blut □
Sauerstoffaufnahme in ml O_2 x min^{-1} x $kgKG^{-1}$ ▨

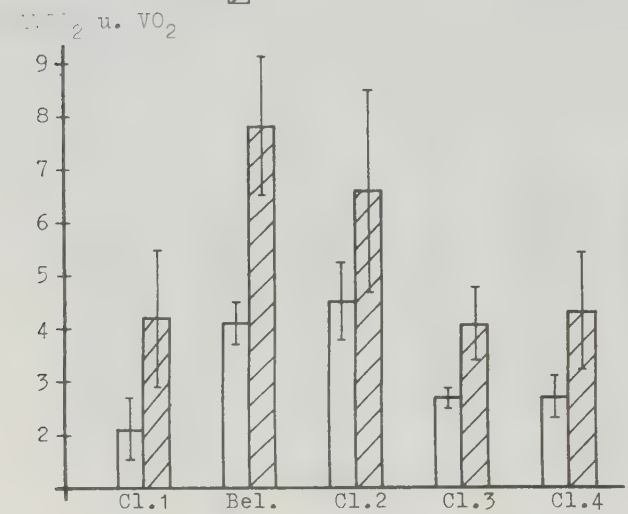
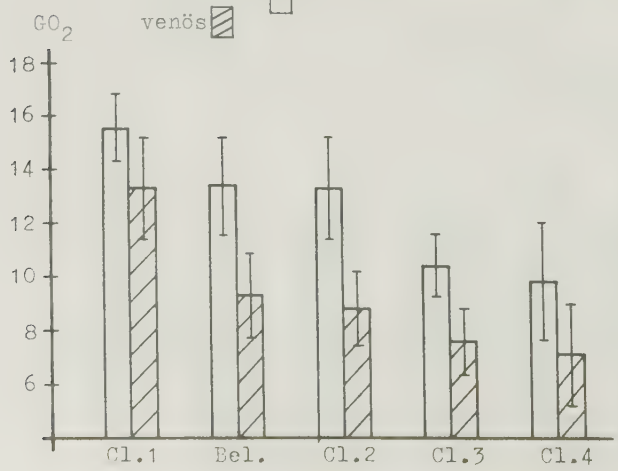


Abb. 14: Belastung mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
Sauerstoffgehalt in ml O_2/100 ml Blut
arteriell □
venös ▨



SÄURE-BASEN-HAUSHALT

Bestimmt bzw. berechnet wurden: pH, Base-Excess, Buffer-Base, aktuelles Bicarbonat und Lactat im arteriellen Blut.

pH (Tab.27, Abb.15 u. 16)

Serie I:
Bis zu Cl.2 zeigte der pH nur geringe Schwankungen um Cl.1 mit 7,369 , die stat. nicht signifikant waren. Bis zum Ende von Cl.3 stieg der pH signifikant auf 7,463 und weiter auf 7,499 in Cl.4 an.

Serie II:
Der pH zeigte während des ganzen Versuchs keine signifikanten Veränderungen gegenüber Cl.1 mit 7,453 , obwohl er in Cl.3 und Cl.4 leicht anstieg.

Base-Excess (Tab. 28)

Serie I:
Der Base-Excess zeigte bis zur Cl.2 nur geringe, stat. nicht signifikante Veränderungen. In Cl.3 mit -2,50 mmol/l und in Cl.4 mit 2,56 mmol/l ergab sich ein deutlicher signifikanter Anstieg über den Ausgangswert in Cl.1 mit -7,35.

Serie II:
Von -0,45 mmol/l in Cl.1 stieg der Base-Excess bis Cl.2 signifikant auf 3,26 an. Auch in Cl.3 war er mit 3,15 noch signifikant erhöht, sank dann aber bis zum Ende von Cl.4 auf 0,78 und war damit nicht mehr signifikant erhöht.

Buffer-Base (Tab.29)

Serie I:
Von Cl.1 mit 39,3 mmol/l bis Cl.3 mit 42,2 zeigte die Buffer-Base keine stat. signifikanten Veränderungen. In Cl.4 war sie mit 47,3 signifikant erhöht.

Serie II:
Die Buffer-Base sank von 45,9 mmol/l in Cl.1 signifikant auf 42,8 nach der Hb-Belastung ab, lag dann aber während des weiteren Versuchs wieder in Höhe des Ausgangswertes, ohne signifikanten Unterschied.

Aktuelles Bicarbonat (Tab.30, Abb.15 u. 16)

Serie I:
Von Cl.1 mit 14,8 mmol/l bis Cl.2 zeigte das aktuelle Bicarbonat keine signifikanten Änderungen. In Cl.3 stieg es signifikant auf 18,9 und weiter auf 23,3 in Cl.4 an.

Serie II:
Von 19,5 mmol/l in Cl.1 nahm das aktuelle Bicarbonat bis zum Ende von Cl.2 signifikant auf 24,5 zu und war auch in Cl.3 mit 24,2 noch signifikant erhöht. In Cl.4 bestand mit 21,9 kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert.

Lactat (Tab.31, Abb.15 u. 16)

Serie I:
Von 5,18 mmol/l in Cl.1 stieg das Lactat auf 7,44 in Bel.1 bzw. 7,13 in Bel.2 an, was beidesmal stat. signifikant war. Vom Maximum in Bel.1 aus fiel das Lactat kontinuierlich ab und lag in Cl.4 mit 2,30 schließlich signifikant unter dem Ausgangsniveau.

Serie II:
Obwohl das Lactat in Cl.4 leicht anstieg (5,13 mmol/l),

waren die Abweichungen von Cl.1 mit 2,13 mmol/l während des gesamten Versuchs stat. nicht signifikant.

Abb. 15: Belastung der Tiere mit 3 g HbHb/PP pro kgKG (Serie I)
pH im arteriellen Blut □
Aktuelles Bicarbonat in mmol/l ▨
Lactat in mmol/l ▤

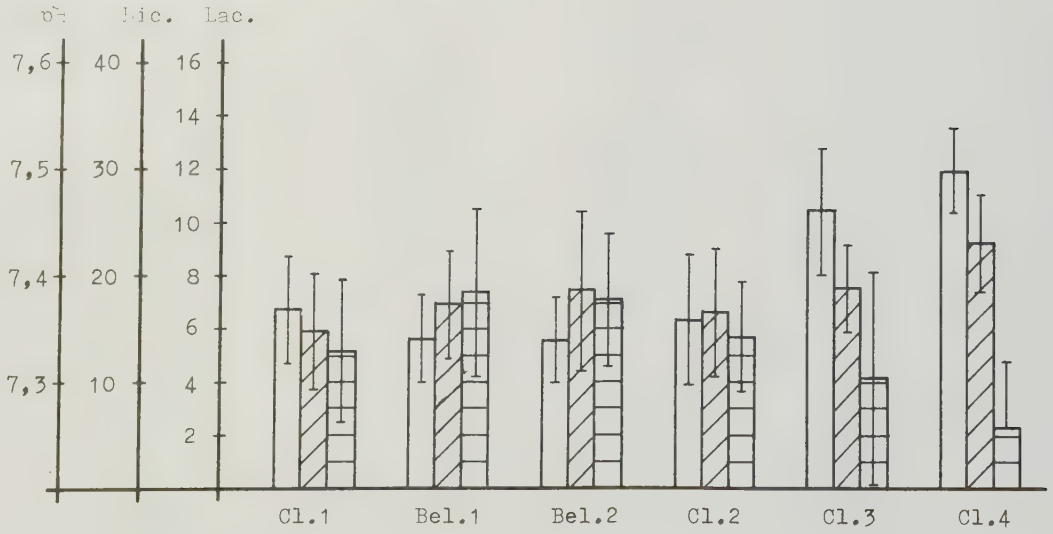
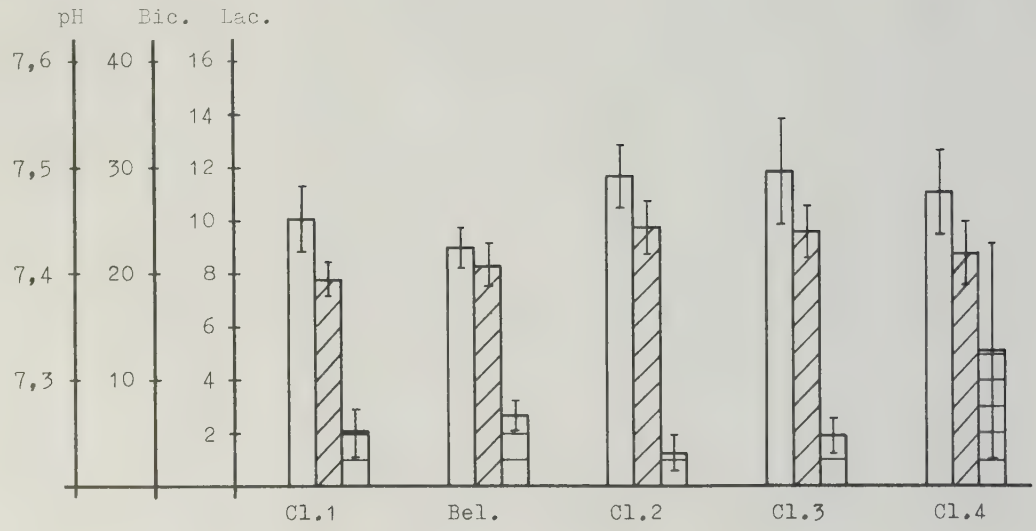


Abb. 16: Belastung der Tiere mit 2 g HbHb/PP pro kgKG (Serie II)
pH im arteriellen Blut □
Aktuelles Bicarbonat in mmol/l ▨
Lactat in mmol/l ▤



DISKUSSION

Kritik der Methodik

Das unterschiedliche Alter und Körpergewicht der VERSUCHSTIERE, sowie die unterschiedliche Standdauer im Versuchsstall, wobei die Tiere der Belastungsserie I relativ lange (2-4 Wochen) im Stall standen, während die Tiere der Serie II praktisch sofort nach der Lieferung aus Göttingen zu den Versuchen herangezogen wurden, erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die Nahrungsaufnahme wurde bis zum Versuchsbeginn nicht kontrolliert, so daß die Tiere den Versuchstag wahrscheinlich teils gefüttert und teils nüchtern antraten. Auch muß davon ausgegangen werden, daß der Hydratationszustand zu Versuchsbeginn unterschiedlich war, da es keine kontrollierte Flüssigkeitszufuhr gab. Mit Versuchsbeginn und bis zur ersten Operation (Nephrektomie) erhielten die Tiere täglich einen Liter Wasser angeboten, von dem Angebot wurde jedoch recht unterschiedlich Gebrauch gemacht, so daß eine Standardisierung der Wasseraufnahme während des Versuchs nicht gelang.
Obwohl fast alle Tiere am Ende der Versuche morphologisch die Zeichen einer Bronchopneumonie und Bronchitis zeigten, waren zu Versuchsbeginn klinisch nur die Tiere der Serie I auffällig und zeigten Flankenatmung und Tachypnoe als Zeichen eines Lungenaffekts.

Auch die HÄMOGLOBINLÖSUNG weist noch einige Schwierigkeiten in der Standardisierung auf. So ist der Anteil des einfachen Hämoglobins offensichtlich nicht in allen Chargen gleich hoch. Auch der Polymerisationsgrad ist nicht ganz einheitlich. Die Lösung zeigt außerdem einige unphysiologische Charakteristika: so ist der Met-Hämoglobinanteil mit 10-15 % schon a priori relativ hoch; auch der pH-Wert der Lösung liegt mit 7,5 schon eindeutig

im alkalischen Bereich. Der hohe Glucoseanteil (20g/l) war zur Stabilisierung des Hämoglobins notwendig, da die Glucose reduzierend wirkt. Inwieweit die Lösung in vivo stabil ist und in welche Teilprodukte sie metabolisiert wird ist bisher noch nicht bekannt. Außerdem ist die Lösung mit 400 mosm/l gegenüber dem Blut mit 300 mosm/l leicht hyperosmolar. Ob die unterschiedlich lange Lagerung zu Veränderungen der Lösung geführt hat, kann nicht abgeschätzt werden.

Für einen reibungslosen VERSUCHSABLAUF fehlte uns besonders bei den ersten Versuchstieren der Serie I noch die notwendige Routine, so daß sowohl die Blasenkatheterisierung mit Hilfe eines Proktoskops (KONOLD et al. 1972) als auch die Gefäßpräparation, Venenpunktion und die Wundversorgung erheblich länger (insgesamt etwa 2 Stunden) dauerten als bei den späteren Tieren, besonders der Serie II (insgesamt etwa 1 Stunde). Dies führte dazu, daß den ersten Tieren wegen der relativ langen schmerzhaften Manipulationen auch mehr Narkotika gegeben werden mußten. Diese unterschiedlichen Narkotikamengen traten allerdings nur am ersten Versuchstag auf und waren auch nur bei den ersten vier Tieren deutlich erhöht. Die den Messungen vorausgehende Narkosedauer betrug in Cl.1 drei Stunden, in Cl.2 sechs Stunden und war damit erheblich länger als in Cl.3 und Cl.4, wo bis zu den Messungen höchstens 1/2 bis 1 Stunde Narkosezeit vergingen. Die unterschiedlichen Blutverluste bei der Punktion der Vena jugularis sowie unterschiedlich blutige Gefäßpräparationen sind zwar nicht näher quantifizierbar, sollten aber trotzdem erwähnt werden. Ganz ohne Zweifel bedeutete das lange Liegen der Katheter eine erhöhte Infektionsgefahr, andererseits aber war dadurch die Bestimmung der einzelnen Parameter erheblich vereinfacht. Sowohl um Messungen durchführen zu können, als auch wegen technischer Schwierigkeiten lagen die Tiere der

Belastungsserie I zwischen Entblutung und Hb-Infusion unterschiedlich lange mit reduziertem Blutvolumen. Obwohl die durchschnittliche Zeit zwischen Entblutung und Infusion nur 10 Minuten betrug, lag die maximale Zeit bei 28 Minuten. Auch die Entblutungsdauer, die im Durchschnitt 10 Minuten betrug, schwankte zwischen 5 und 24 Minuten, was zum Teil durch verstopfte, kollabierte oder dislocierte Katheter bedingt war. Besonders die unterschiedlich lange Liegezeit zwischen Entblutung und Lösungsinfusion war einer der Hauptgründe für die Änderung der Methodik in der Belastungsserie II.
Es gelang uns nicht, eine konstante Infusionsmenge pro Zeiteinheit zu erreichen. Die durchschnittliche Infusionszeit lag bei 38 Minuten, jedoch lagen die Extremwerte bei 22 und 75 Minuten. Die Infusion der Hb-Lösung erfolgte zentralvenös, was zu einem entsprechenden Anstieg von ZVD und MPD führte. Nachdem bei den ersten Versuchstieren nach einer Heparinisierung der Katheter eine verstärkte Neigung zu Spontanblutungen aus den Operationswunden beobachtet wurde, verzichteten wir bei allen anderen Tieren auf eine Heparingabe.
Bei der Nephrektomie, die am vierten Versuchstag durchgeführt wurde, traten sehr unterschiedliche Blutverluste auf, die schätzungsweise zwischen 300 und 500 ml lagen.

In der Serie II gelang die genaue Berechnung der Hämoglobinbelastung der Tiere nicht, da die angewandte Bestimmungsmethode (SCHMIDT et al. 1974), wie sich erst nachträglich herausstellte, bei polymerisiertem Hb nicht die gleiche Zuverlässigkeit wie bei einfachem Hb zeigte.

Die Tatsache, daß die MORTALITÄT in der Serie I deutlich höher lag, als in der Serie II bedarf einer genaueren Betrachtung. Bei den Tieren, welche die 2. Operation erreichten, bzw. bei der 1. Operation intraoperativ verstorben sind, kann kein Zusammenhang zur Gabe der Hämoglobinlösung hergestellt werden. Damit ist die

Todesursache für 12 der 19 Tiere hinreichend erklärt. Für das Tier 341 scheint ein direkter Zusammenhang zwischen infundierter Hb-Lösung und der sich entwickelnden Niereninsuffizienz (MEIER, Diss. in Vorber.) zu bestehen. Eines der Tiere starb an einer schweren hämorrhagischen Pneumonie, ein anderes an einer Sepsis. Bei einem Tier perforierte der Katheter den rechten Vorhof. Bei drei Tieren (342,343,353) läßt sich die Todesursache nicht ohne weiteres klären, ein Zusammenhang mit der Infusion der Hb-Lösung kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Beobachtung, daß sowohl die Tiere der Serie I, von denen einige vor Beginn der Versuche eine vermehrte Flankenatmung und Tachypnoe zeigten, als auch die Tiere der Serie II, die vor Versuchsbeginn alle klinisch unauffällig waren, histologisch das Bild einer Bronchopneumonie zeigten, wirft die Frage auf, inwieweit es möglich wäre,daß der Abbau des Hämoglobins das RES blockiert und damit die Infektabwehr herabsetzt (ZUCK et al. 1978).

Herz-Kreislaufparameter

Durch die Entblutung sank das Schlagvolumen in der Belastungsserie I kurzfristig auf 64,3% ab (in der Serie II konnten wegen der veränderten Methodik keine Herz-Kreislaufmessungen in der Entblutung vorgenommen werden). Der kompensatorische Anstieg der Herzfrequenz um 6,7% konnte nicht verhindern, daß auch das HZV signifikant auf 62,5% abfiel. Der verminderte venöse Rückstrom bewirkte eine Verminderung von SV und HZV (BAUEREISEN 1975) und einen kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz durch sympathoadrenerge Stimulation (HERD 1970) als Ausdruck des Versuchs, dem Blutdruckabfall entgegenzuwirken. Das HZV in Serie I stieg nach der Infusion der stromafreien Hämoglobinlösung sofort wieder an und erreichte mit 96,7% den Ausgangswert nahezu vollständig, wobei das

Schlagvolumen sogar auf 109,7% anstieg. Das HZV der Belastungsserie II war nach der vollständigen Infusion der Hämoglobinlösung mit 101,5% praktisch identisch mit dem Ausgangswert. Das Schlagvolumen erreichte hier sogar 120%. Die Herzfrequenz jedoch fiel in beiden Serien mit Beginn der Infusion kontinuierlich ab, eine Beobachtung, die auch von anderen Untersuchern gemacht wurde (UNSELD 1974; JUNG 1973; STAEHLER 1977) und erreichte ihr Minimum am Ende von Cl.2, also 1-2 Stunden nach der Infusion, das in Serie I 80,1% und in Serie II 84,6% betrug.
Die Infusion der sfHb-Lösung bewirkte eine Zunahme des Plasmavolumens auf ungefähr 130% in Serie I und 110% in Serie II, bei gleichzeitiger Hämodilution, dabei betraf die Änderung des Volumens praktisch ausschließlich die venöse Seite. Bei erhöhtem venösem Rückstrom kommt es gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer verstärkten Ventrikelfüllung (Preload) und dadurch zu einer Steigerung des Schlagvolumens (RUTISHAUSER 1976; BAUEREISEN 1975) und des mittleren arteriellen Druckes (GUYTON et al. 1967).
Die akute hämodynamische Wirksamkeit der sfHb-Lösung führt dazu, daß das HZV nach Infusion identisch mit dem Ausgangs-HZV ist. Bemerkenswert erscheint die Beobachtung, daß mit der Gabe der Hb-Lösung der periphere Gesamtwiderstand (KW) kontinuierlich anstieg und sowohl in Serie I als auch in Serie II am Ende von Cl.2, also 1-2 Stunden nach der Hb-Belastung sein Maximum erreichte, das in Serie I 158% und in Serie II 150% betrug. Der periphere Widerstand steigt entweder durch eine erhöhte Blutviskosität oder einen erhöhten Gefäßwiderstand oder beides an (SIEGENTHALER et al. 1976).Aufgrund der Viskositätsminderung durch Hämodilution mit sfHb-Lösung wäre eigentlich auch eine Verminderung des KW zu erwarten, entsprechend der Formel von Poiseuille (SIEGENTHALER et al. 1976), nach der der Widerstand mit abnehmender Viskosität ebenfalls absinkt. Die Widerstands-

erhöhung ist demnach Ausdruck eines erhöhten Gefäßwiderstandes. Dies ist um so erstaunlicher, da normalerweise eine Volumenbelastung des linken Ventrikels, wie sie im erhöhten mittleren Pulmonalisdruck zum Ausdruck kommt, eine Reflexdilatation und dadurch ein Absinken des KW bewirkt (SIEGENTHALER et al. 1976). Deshalb wurde bereits früher eine direkte vasokonstriktorische Wirkung von freiem Hämoglobin diskutiert (MILLER et al. 1951; BRANDT et al. 1951; UNSELD 1974).
Mit der Erhöhung des KW ging ein Anstieg des mittleren arteriellen Druckes (MAD) einher, der sein Maximum ebenfalls am Ende von Cl.2 aufwies, während HZV und SV zu diesem Zeitpunkt schon wieder leicht abgefallen waren, so daß letztlich der erhöhte KW für den Anstieg des MAD in Cl.2 verantwortlich zu machen ist.

Wie zu erwarten war, fielen sowohl der ZVD als auch der MPD durch die Entblutung deutlich ab. Ein verminderter ZVD (unter 2 mmHg) ist ein deutlicher Hinweis auf eine Hypovolämie. Noch sicherer als Hinweis auf einen Volumenmangel ist der Abfall des MPD (LUTZ et al. 1977; AHNEFELD et al. 1977), der normalerweise ungefähr ein sechstel des MAD beträgt (LEE et al. 1978).
Die kurze Dauer zwischen dem Ende der Entblutung und der Infusion der Hb-Lösung, im Durchschnitt 10 Minuten, schließt wohl das Eintreten eines Schockzustandes aus, zumal es in dieser Phase weder zu einer signifikanten Herzfrequenzsteigerung noch zu einem Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes oder einer metabolischen Azidose kam. Sowohl der ZVD als auch der MPD steigen sofort nach der Infsion der sfHb-Lösung signifikant über das Ausgangsniveau an, als Zeichen der entstandenen Hypervolämie. In Belastungsserie II, in der nur der ZVD gemessen werden konnte, war der Anstieg post infusionem nicht so deutlich, was sich durch die geringere Volumenbelastung mit Hb-Lösung erklären läßt, lag aber doch am

Ende von Cl.2 noch bei 190%. Der normale ZVD liegt zwischen 2 und 8 mmHg. Bei Werten über 15 mmHg liegt gewöhnlich eine Herzinsuffizienz (LEE et al. 1978; GAUER 1972) oder eine Hypervolämie (AHNEFELD et al 1977) vor. Da es von Seiten der Herz-Kreislaufparameter sonst keinen Hinweis auf eine Herzinsuffizienz gibt, dürfte die Hypervolämie die alleinige Ursache sein, die in Serie I zu einem Anstieg des ZVD auf 11,73 mmHg führte. In Serie II liegt wegen der veränderten Methodik kein entsprechender Meßwert sofort nach der Hb-Infusion vor.
Der erhöhte MPD ist wahrscheinlich mit verantwortlich für die gesteigerte Diurese, die im direkten Anschluß an die Hb-Infusion beobachtet wurde. Nach GAUER et al. (1970) geschieht die Volumenregulation reflektorisch über Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof mit verminderter ADH-Ausschüttung.

Besondere Beachtung verdient nun die Phase des Versuchs, in der die infundierte Hb-Lösung wieder ausgeschieden wurde, d.h. die Langzeitwirksamkeit der sfHb-Lösung. Die Beobachtung, daß das HZV sofort nach Beendigung der Infusion wieder abfiel, in Serie II stärker als in Serie I, läßt sich dadurch begründen, daß der KW weiter anstieg, so daß zur Aufrechterhaltung des MAD ein geringeres HZV ausreichte. Mit Beendigung der Hb-Infusion fiel das SV allmählich ab. Die kompensatorische Herzfrequenzsteigerung genügte offensichtlich nicht, das HZV wieder auf die Höhe des Ausgangswertes zu bringen, reichte aber aus, das HZV in beiden Belastungsserien bis zum Ende der Messungen in Cl.4 auf über 80% zu halten. Daß der MAD in Cl.3 und Cl.4 trotzdem weiter abfiel, ist dem gleichzeitigen Abfall des KW zuzuschreiben.
In Serie I normalisierten sich der ZVD und der MPD mit der Ausscheidung der Hb-Lösung schon bis zum Ende von Cl.3 wieder und blieben dann in Ausgangshöhe, während in Serie II, in der nur mit 2 g Hb/kgKG belastet worden war,

der ZVD in Cl.4 deutlich unter das Ausgangsniveau abfiel. Dies muß als Hinweis auf einen entstandenen Volumenmangel gewertet werden. Dem entspricht auch der deutliche Abfall des Schlagvolumens, so daß zu vermuten ist, daß die geringere Belastung der Serie II mit sfHb-Lösung zwar akut zu keinem so überhöhten ZVD wie in Serie I führte, langfristig jedoch das frühere Auftreten eines Volumenmangels bewirkte. Die Überinfusion der Serie I führte akut zu einer höheren Herz-Kreislaufbelastung, langfristig jedoch zu einem weniger deutlichen Abfall von MAD, ZVD und MPD, die alle nach zwei Tagen noch in Höhe der Ausgangswerte lagen.

Hämatologie und Blutchemie

Der Abfall des HÄMATOKRIT auf 17,8% in Serie I bzw. 18,6% in Serie II ist Zeichen der Hämodilution, die durch den Ersatz des Blutes mit stromafreier Hb-Lösung bewirkt wurde. Ebenso fiel die ERYTHROZYTENZAHL durch den teilweisen Austausch stark ab. Bis zu einem HK von 20-25% können Erythrozyten durch Plasmaersatz verdünnt werden, ohne die O_2-Versorgung zu gefährden (ARTZ 1955; TAKAORI et al. 1967). Stärkere Verluste werden akut meistens nicht mehr vertragen (UNSELD 1974), da nicht einmal der Sauerstoffbedarf unter Ruhebedingungen gedeckt werden kann.
Entscheidend für die Sauerstofftransportfunktion des Blutes ist das Hämoglobin. Hier zeigte sich, daß durch die Gabe der sfHb-Lösung der GESAMTHÄMOGLOBINGEHALT auf 90% (Serie I) bzw. 91,6% (Serie II) gehalten werden konnte, wofür allerdings eine Hypervolämie in Kauf genommen werden mußte, da die verwendete Hämoglobinlösung nur 6 g/100 ml Hb enthielt.
Es ist durchaus berechtigt, anzunehmen, daß der Hb-Gehalt von über 90% ausreichen müßte, eine befriedigende Sauerstoffversorgung des Organismus zu gewährleisten.

Dies wird jedoch durch den hohen METHÄMOGLOBINGEHALT in Frage gestellt, da Met-Hb nicht in der Lage ist, Sauerstoff zu transportieren. Im gesunden Organismus liegen bis zu 1% des Blutfarbstoffes als Met-Hb vor (FRICK 1976). Auffällig ist, daß schon die Ausgangswerte sowohl in Serie I mit 3,9% als auch in Serie II mit 4,9% über dem Normalniveau lagen. Es ist nicht auszuschließen, daß diese hohen Ausgangswerte durch eine verminderte Reduktion des 3-wertigen Eisens des Met-Hb in der Narkose bedingt waren. Beunruhigender jedoch ist, daß der Met-Hb-Gehalt nach der Gabe der Hb-Lösung extrem stark anstieg, mit einem Maximum, das in Serie I am Ende von Cl.2 bei 27,5% und in Serie II am Ende von Cl.3 bei 31,2% lag. Ein Teil dieses Anstiegs läßt sich dadurch erklären, daß die sfHb-Lösung an sich schon 10-15% Met-Hb enthielt, wobei nicht auszuschließen ist, daß der Met-Hb-Gehalt bei Versuchsbeginn durch die Lagerung der Lösung sogar noch höher lag. Da dies nicht ausreicht, die extrem hohen Met-Hb-Werte zu erklären, kann als weitere Ursache eine verminderte Bereitstellung von Energie diskutiert werden, die zur Reduktion von Met-Hb zu Hb notwendig ist und vorwiegend aus dem aeroben Pentose-Phosphat-Shunt stammt (FRICK 1976), auch schützt normalerweise reduziertes Glutathion das Hb vor Oxidation durch Peroxidasen in den Erythrozyten; sowohl die Met-Hb-Reduktase als auch die Glutathion-Reduktase sind $NADPH_2$-abhängig (FRICK 1976; BUDDECKE 1974). Verminderte Bereitstellung von Energie würde bedeuten, daß die Sauerstoffversorgung des Organismus reduziert ist. Normalerweise sollte man erwarten, daß mit der Ausscheidung der sfHb-Lösung aus dem Organismus auch der Met-Hb-Gehalt abnimmt. Es ist deshalb erstaunlich, daß in Serie II das Met-Hämoglobin erst am Ende von Cl. 3, also 27 Stunden nach Gabe der Lösung, zu einem Zeitpunkt, zu dem schon mehr als die Hälfte der zugeführten Hb-Lösung wieder ausgeschieden war, sein Maximum zeigte. Demnach

muß es auch bei dem intraerythrozytären Hb zu einer vermehrten Met-Hb-Bildung gekommen sein, dies wird daran deutlich, daß nach vier Tagen, zu einem Zeitpunkt, zu dem sich praktisch keine sfHb-Lösung mehr in der Blutbahn befand, immer noch über 16% als Met-Hb vorlagen. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß durch die sfHb-Lösung oder Bestandteile derselben eine verstärkte Met-Hb-Bildung, auch des erythrozytären Hb, induziert wurde. Dies ist um so bedrohlicher, als sowohl in Serie I als auch in Serie II der HK bzw. die Erythrozytenzahl bis zur ersten Operation konstant niedrig blieb und der Hb-Gehalt mit der Elimination der Lösung kontinuierlich bis auf 57% in Serie I bzw. 54,7% in Serie II abfiel, was eine deutliche Abnahme der zur Verfügung stehenden Sauerstoffträger bedeutet. Bis zur 2. Operation, nach 14 Tagen, stiegen sowohl die Erythrozytenzahl als auch der HK und der Hb-Gehalt wieder an, während der Met-Hb-Anteil allmählich abnahm. Dies muß im Zusammenhang mit der in den histologischen Präparaten nach 4 Tagen auftretenden extramedullären Hämatopoese in Leber und Milz, als Zeichen einer gesteigerten Erythropoese gewertet werden (MEIER, Diss. in Vorber.), die sich bis zur 2. Operation durch Ausschwemmung in die periphere Blutbahn auch dort bemerkbar machte. Die kritische Phase lag demnach für die Tiere zwischen dem 4. und 14. Tag, zu einer Zeit, in welcher der Hb-Gehalt niedrig und die Met-Hb-Konzentration noch relativ hoch war. Zwar liegt die letale Met-Hb-Konzentration erst bei 70-80%, eine hohe Met-Hb-Konzentration bedingt aber auch eine erschwerte O_2-Abgabe von Oxy-Hämoglobin an das Gewebe (BEGEMANN 1975). Die Tatsache, daß die Tiere auch während dieser kritischen Phase klinisch unauffällig waren, beruht darauf, daß die langsamen Veränderungen, dank der relativ langen HWZ der psfHb-Lösung, den Tieren genug Zeit zur Kompensation ließ. Trotzdem mindert der hohe Met-Hb-Anteil, besonders auch in der frühen Phase der

Therapie, die grundsätzliche Fähigkeit der Lösung, zur Sauerstoffversorgung des Organismus beizutragen, erheblich.
Der Abfall der ERYTHROZYTENZAHL und des HÄMATOKRIT in Cl.2 war bedingt durch die Entblutung und die dadurch herbeigeführte Verdünnung. Die Tatsache, daß Erythrozytenzahl und HK auf dem in Cl.2 erreichten Niveau blieben, während der Hb-Gehalt abfiel, läßt vermuten, daß der Volumenverlust durch die Elimination der Hb-Lösung durch Mobilisation von extravasaler Flüssigkeit mit transkapillärem Einstrom kompensiert werden konnte, so daß es zu keinem gravierenden Volumenmangel kam. Lediglich der Abfall des ZVD in Cl.4 der Serie II kann als Hinweis auf einen sich entwickelnden Volumenmangel gewertet werden, dies läßt sich allerdings aus den Blutparametern nicht bestätigen.

Auch das GESAMTPROTEIN fiel durch die Entblutung und die dadurch erreichte Hämodilution in Cl.2 auf 84,9% in Serie I und 57,9% in Serie II ab, lag aber in Cl.3 schon wieder in Höhe des Ausgangswertes. Für die rasche Normalisierung des Gesamtproteins kann die kurze HWZ von 10 Tagen (MÄRKI 1976) verantwortlich gemacht werden, außerdem können zum Ersatz von Blutproteinen nach massivem Blutverlust auch Proteinreserven von Leber, Magen-Darm-Kanal und Nieren mobilisiert werden (MÄRKI 1976). Besonders das Albumin, dem für die Aufrechterhaltung des Plasmavolumens die entscheidende Bedeutung zukommt, kann bei Blutverlusten relativ schnell durch verzögerten Abbau, Mobilisierung von interstitiellem Albumin und erhöhte Syntheseleistung der Leber regeneriert werden (MÄRKI 1976). Warum es in Serie II zu einem stärkeren Abfall des Totalproteins kam als in Serie I blieb unklar.

Bei hämolytischen Prozessen kann durch den erhöhten Anfall von BILIRUBIN die Leistung der gesunden Leber überfordert werden (MARTINI 1977), so daß es zu einem Anstieg des Bilirubins im Blut kommen kann. Da die Belastung mit sfHb-Lösung einer Hämolyse im Blut gleichkommt, war ein Anstieg des Gesamtbilirubinspiegels zu erwarten, der in Serie I das 4-fache und in Serie II das 2-fache des Ausgangswertes erreichte. Entsprechend der höheren Hb-Belastung in Serie I war auch der Bilirubinspiegel höher und blieb länger erhöht als in Serie II, in der das Bilirubin nie signifikant erhöht war; eine Vermehrung des Bilirubins im Serum findet nur dann statt, wenn der Anfall des Bilirubins um das Dreifache steigt (MARTINI 1977).

Die in beiden Serien relativ hohen LEUKOZYTENZAHLEN, schon in Cl.1, können als Indikator für eine Stressreaktion gelten, die durch die Wundsetzungen und die Manipulationen zu Beginn der Versuche ausgelößt wurde (BEGEMANN 1975). Die Wunden und die lange Liegezeit der Katheter schließen eine latente Infektion nicht aus, wodurch die Leukozyten der Serie II noch leicht weiter anstiegen; deutlicher war dieser Leukozytenanstieg in Serie I, was zum Teil durch die längeren Manipulationen und die größeren Wunden, die zu Beginn der Versuche mit den Minipigs durch fehlende Routine unvermeidlich waren, erklärt werden muß. Auch war der akute Blutverlust durch die Entblutung in Serie I höher, so daß die Leukozytose auch mit als posthämorrhagisch anzusehen ist (BEGEMANN 1975). Inwieweit die höhere Belastung mit sfHb-Lösung zur Leukozytose beigetragen haben könnte, konnte nicht geklärt werden. Zu denken ist hierbei an eine allergische Leukozytose, als Parameter hierfür fehlte uns jedoch eine genaue Differenzierung der Leukozyten, da dann eine Lymphozytose zu erwarten wäre, denkbar ist aber auch eine Blockade des RES durch den Abbau des Hämo-

globins mit einer verminderten Infektabwehr (ZUCK et al. 1978). Da nur in Serie I, mit relativ hoher Hb-Belastung, ein kontinuierlicher Anstieg von Leukozytenzahl und Temperatur stattfand, kann an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Hb-Belastung und der Leukozytose gedacht werden.

Sowohl in Serie I als auch in Serie II zeigte der CALCIUM-Spiegel nur unwesentliche Schwankungen.

Das ANORGANISCHE PHOSPHAT stieg lediglich in Serie II kurzfristig in Cl.2 an, was für sich betrachtet als Zeichen einer katabolen Stoffwechsellage mit Verminderung der energiereichen Verbindungen, vor allem von ATP und ADP und verminderte Phosphorylierung im Zustand einer Hypoxie (VERAGUT 1976) gewertet werden könnte, wie sich dies auch in den Schockversuchen zeigte (PLONER, Diss. in Vorber.), unerklärbar bleibt dann jedoch, warum die Tiere der Serie I diesen Anstieg des Anorganischen Phosphats nicht zeigten, obwohl bei diesen Tieren die Trennung von Entblutung und Hb-Infusion eher einer Schocksituation glich als in Serie II, wo eine fraktionierte Entblutung mit interponierter Hb-Infusion stattfand, so daß dieser Erklärungsversuch unbefriedigend bleibt.

Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

Nach LÜBBERS (1969) sind drei Bedingungen für eine geregelte SAUERSTOFFVERSORGUNG des Organismus Voraussetzung:

1. Die äußere Atmung und dadurch die Sauerstoffaufnahme in der Lunge
2. Der Sauerstofftransport im Blut und die O_2-Abgabe an das Gewebe
3. Die Zellatmung mit der Bereitstellung von Energie durch die Mitochondrien.

In den hier vorliegenden Versuchen wurde die Sauerstofftransportfähigkeit einer polymerisierten stromafreien Hämoglobinlösung untersucht, die nicht zu trennen ist, von der Frage nach der hämodynamischen Wirksamkeit, welche im ersten Teil der Diskussion besprochen wurde, denn auch die Parameter des Kreislaufs sind darauf ausgerichtet,die Sauerstoffversorgung des Gewebes zu sichern (UNSELD 1974). Einem erhöhten Saeuerstoffbedarf in der Peripherie kann entweder durch eine vermehrte Ausschöpfung mit Erhöhung der $AVDO_2$ und/oder durch gesteigerte Perfusion mit Erhöhung des HZV Rechnung getragen werden (RUTISHAUSER 1976).
Zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung wurden folgende Parameter herangezogen: Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffgehalt des Blutes, arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und Sauerstoffaufnahme.

Die SAUERSTOFFSÄTTIGUNG fiel zwar in beiden Belastungsserien nach der Gabe der sfHb-Lösung leicht, aber signifikant ab, betrug jedoch arteriell immer über 80%. An zwei mögliche Ursachen muß bei einem Abfall der SO_2 gedacht werden: die verminderte Sättigung könnte ein Hinweis darauf sein, daß sfHb-Lösung eine niedrigere Sauerstoffaffinität besitzt als Erythrozyten-Hb, wobei jedoch in der Vergangenheit immer eine erhöhte O_2-Affinität des sfHb gegenüber Erythrozyten-Hb festgestellt wurde (SUNDER-PLASSMANN et al. 1973 a,b, 1975; SIMMENDINGER et al. 1974; ENDRICH et al. 1976; MESSMER et al. 1978), so daß eine verstärkte Met-Hb-Bildung nach Gabe der sfHb-Lösung als Ursache des Abfalls der SO_2 wahrscheinlicher ist. Bis zum Ende der Versuche in Cl.4 normalisierte sich die SO_2 wieder und auch die Met-Hb-Konzentration hatte zu diesem Zeitpunkt wieder abgenommen, wenn sie auch, zumindest in Serie I, noch deutlich über dem Ausgangswert lag.

Die ARTERIO-VENÖSE SAUERSTOFFDIFFERENZ zeigte in der Serie I keine signifikanten Veränderungen, ebensowenig das HZV, außer natürlich unter der Entblutung, so daß auch die SAUERSTOFFAUFNAHME als deren Produkt während des gesamten Versuchs konstant blieb. Schwierig ist die Erklärung der $AVDO_2$ in der Belastungsserie II. Hier stieg bis zum Ende der Hb-Belastung die $AVDO_2$ deutlich an, ohne daß es zu einer Änderung des HZV kam; noch deutlicher wird dies an der Sauerstoffaufnahmekurve. Dies würde bedeuten, daß entweder der O_2-Verbrauch des Gewebes zugenommen hat oder das HZV zu Beginn (Cl.1 und Cl.2) durch die Narkose und die Manipulation an den Tieren iatrogen erhöht war, denn Ketamine steigern sowohl HF, als auch MAD und HZV (DUDZIAK 1978). Hierfür würde sprechen, daß WYLER et al. (1979) beim Göttinger Minischwein ein HZV von 146 ml/min kgKG ohne Narkose gemessen haben, während bei uns in Serie II zu Beginn der Versuche ein HZV von 187,3 ml/min kgKG gemessen wurde. UNSELD (1974), der nur eine leichte Zunahme der VO_2 fand, weist darauf hin, daß hierbei vor allem an eine gleichzeitig ablaufende allergische Reaktion infolge Fremdeiweißzufuhr gedacht werden muß, eine Frage, die sich auch bei der Interpretation der Leukozytose schon gestellt hat, aber auch an eine gesteigerte Herzarbeit mit entsprechendem Sauerstoffmehrbedarf durch den erhöhten Kreislaufwiderstand muß gedacht werden.Dies erklärt jedoch nicht, warum die VO_2 nur in Serie II anstieg. Nach Cl.2 fiel die $AVDO_2$ auch in der Serie II wieder ab und blieb von da an in Höhe des Ausgangsniveaus. Gleichzeitig fiel das HZV und damit die Sauerstoffaufnahme deutlich ab. Es stellt sich die Frage, ob der Abfall des HZV, des SV und des ZVD als Signal für einen latenten Volumenmangel anzusehen ist, dann aber müßte die $AVDO_2$ kompensatorisch ansteigen, oder aber sie kann nicht gesteigert werden, was durch eine zu hohe Sauerstoffaffinität und Met-Hb-Konzentration verhindert worden sein könnte, wobei Met-Hb noch

die Sauerstoffabgabe von Oxy-Hämoglobin an das Gewebe erschwert (BEGEMANN 1975). Bei einer mangelhaften Sauerstoffversorgung des Gewebes müßte sich eine Azidose entwickeln, da dies nicht der Fall ist, kann der latente Volumenmangel nicht gravierend gewesen sein. Leider können wir bei unseren Ergebnissen nicht zwischen Plasma-Hb und Erythrozyten-Hb differenzieren, so daß nicht eindeutig gesagt werden kann, in welcher Höhe das freie Hb an der Sauerstoffversorgung beteiligt war.

Zwischen dem physikalisch gelösten und dem an Hb gebundenen Sauerstoff besteht ein dynamischer Zusammenhang, der durch die Sauerstoffbindungskurve gegeben ist, die sich durch ihre sigmoide Verlaufsform und die sich daraus ergebende Fähigkeit, schon bei geringen Druckänderungen große Mengen Sauerstoff abzugeben oder aufzunehmen, auszeichnet. Dies gilt grundsätzlich auch für freies Hb, obwohl die Sauerstoffbindungskurve nicht genau den gleichen Verlauf zeigt wie bei intraerythrozytärem Hb, was mit durch den höheren Blut-pH und das Fehlen energiereicher Phosphate bedingt ist (BONHARD 1973, 1976; SUNDER-PLASSMANN et al. 1973a,b; KAPLAN et al. 1975; SIMMENDINGER et al. 1974; ENDRICH et al. 1976). Der arterielle SAUERSTOFFPARTIALDRUCK zeigte keine signifikanten Veränderungen. Der venöse pO_2 fiel in beiden Serien nach der Belastung mit sfHb signifikant ab und blieb bis zum Ende der Versuchsdauer erniedrigt, ebenso wie die venöse Sauerstoffsättigung. Der SAUERSTOFFGEHALT, der sich als Produkt aus Hb-Konzentration, Sauerstoffsättigung, pO_2 und einer Konstanten ergibt, fiel in beiden Serien sowohl arteriell als auch venös signifikant ab und betrug am Ende von C1.4 in Serie I arteriell noch 68,3% und venös noch 59,7% des Ausgangswertes, in Serie II arteriell noch 63,2% und venös noch 53,3%, was deutlich das Verschwinden des sfHb aus dem Intravasalraum widerspiegelt.

Offensichtlich aber reichte das verbleibende Hämoglobin zur Sauerstoffversorgung der Tiere aus, denn sowohl vom klinischen Aspekt als auch vom Säure-Basen-Haushalt her ergaben sich keine Anzeichen für eine Hypoxie.

Im SÄURE-BASEN-HAUSHALT ergibt sich die grundlegende Beziehung zwischen pH, Bicarbonat und pCO_2 aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung. Da die aktuelle Bicarbonatkonzentration sowohl von respiratorischen als auch von metabolischen Störungen beeinflußt wird, ist es sinnvoll zur genaueren Differenzierung noch Buffer-Base und Base-Excess anzugeben. Dabei ist die Buffer-Base die Summe aller Anionen (HCO_3, Hb, Eiweiße), der Base-Excess gibt je nach Vorzeichen einen Überschuß oder einen Mangel an Pufferanionen an.
Der KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK (pCO_2) zeigte in beiden Belastungsserien keine signifikanten Veränderungen, was dafür spricht, daß keine respiratorischen Störungen vorlagen. In Serie II waren nahezu alle Parameter des Säure-Basen-Haushalts unauffällig. Lediglich der Base-Excess zeigte in Cl.2 und Cl.3 eine leichte Erhöhung, ebenso das Bicarbonat. Während in Serie II nur leichte Tendenzen sichtbar wurden, traten in Serie I signifikante Veränderungen auf, was den Schluß nahelegt, daß die höhere Hb-Belastung der Serie I hierfür verantwortlich zu machen ist. So lag der Ausgangs-pH der Serie I bei 7,369 , während er in Serie II bei 7,435 lag. WYLER et al. (1979) geben einen pH von 7,435 für Göttinger Minischweine an. Zusammen mit einem Base-Excess von -7,35 in Cl.1 muß an eine leichte metabolische Azidose gedacht werden, zumal auch der Lactatspiegel mit 5,18 mmol/l deutlich höher als in Serie II war. Als Ursache für diese Azidose wäre an die höheren Narkotika-Dosen, die wegen der längeren Manipulationszeiten bei den Tieren der Serie I notwendig waren, zu denken. Ein Hungerzustand oder eine Niereninsuffizienz, die als weitere Ur-

sachen für eine Azidose in Betracht kämen (LEE 1978) können ausgeschlossen werden, denn die Tiere wurden bis zu Versuchsbeginn normal ernährt und auch von Seiten der Nierenfunktion ergaben sich keine Hinweise auf eine Insuffizienz (MEIER, Diss. in Vorber.), so daß letztlich keine befriedigende Erklärung für die unterschiedliche Ausgangsclearance in Serie I und Serie II gegeben werden kann.
Mit der Gabe der Hb-Lösung verstärkte sich die Azidose zunächst noch etwas, was besonders am Lactat deutlich wurde, das auf ein Maximum von 7,44 mmol/l in Bel.1 anstieg, was Ausdruck der Hypoxie nach der Entblutung und einer dadurch entstandenen mäßigen Sauerstoffschuld ist. Mit der weiteren Gabe der Hb-Lösung normalisierte sich der Zustand rasch wieder und aus der mäßigen Azidose wurde bis zum Ende der Versuchsdauer am folgenden Tag sogar eine leichte metabolische Alkalose, mit einem Anstieg des pH auf 7,499 , Base-Excess auf 2,56 mmol/l, Buffer-Base auf 47,3 mmol/l und Bicarbonat auf 23,3 mmol/l. Auch UNSELD (1974) und GÖBEL-SCHLATTHOLDT (1979) beschreiben einen leicht alkalischen pH, wobei UNSELD eine leichte Hyperventilation als Ursache angibt. Metabolische Alkalosen können grundsätzlich durch massive Transfusionen von Konservenblut mit entsprechend großen Citratmengen (UNGER 1969; LEE et al. 1978) oder durch Kaliummangel (UNGER 1969) entstehen. Tatsächlich zeigten die Tiere einen deutlichen Abfall des Kaliumspiegels bis zur Cl.4 (MEIER, Diss. in Vorber.). Als Ursache für die Hypokaliämie kommt zunächst eine verminderte Zufuhr während des Versuchs in Frage, aber auch an einen vermehrten Kaliumverbrauch durch gesteigerte Erythropoese muß gedacht werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Entstehung der metabolischen Alkalose ist die hohe Pufferkapazität von Hb, das als wichtigster Eiweißpuffer gilt und den Pufferwert der Plasmaproteine um das 5-6-fache übersteigt (ZUMKLEY 1972).Die Tatsache, daß der

pH-Wert erst in Cl.4 sein Maximum erreichte, zu einem Zeitpunkt, zu dem nahezu kein freies Hb mehr in der Blutbahn war, läßt an die Möglichkeit denken, daß das zum Abbau intrazellulär ins RES aufgenommene Hb dort als Puffer wirksam ist, denn Eiweißkörper sind maßgeblich an der intrazellulären Pufferung beteiligt (ZUMKLEY 1972).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hb-Lösung durch die Polymerisation der Hb-Moleküle eine HWZ von 13 Stunden aufwies und damit deutlich höher lag als bei einfachem Hämoglobin. Dank der langen HWZ war es möglich, daß die Tiere ohne Nach- oder Reinfusion gut überlebten, da die Herz-Kreislaufparameter während der gesamten Versuchsdauer relativ stabil blieben. Dies stellt einen weiteren Schritt auf dem Weg zu einer "idealen Blutersatzlösung" dar. Allerdings lag ein Teil der Hb-Moleküle noch als einfaches Hb mit einer kurzen HWZ vor, das wegen der raschen Ausscheidung nicht zur Langzeitwirkung der Lösung beitragen konnte. Die gleichzeitige Pyridoxilierung der Hb-Moleküle, die eine Senkung der Sauerstoffaffinität bewirkte, ermöglichte eine ausreichende Versorgung des Gewebes, so daß es weder zur Hypoxie noch zur Azidose bei den Tieren kam.
Die Wirksamkeit der Hb-Lösung wurde geschmälert durch den relativ hohen Met-Hb-Anteil der Lösung und demzufolge des Blutes, da dadurch ein Teil des Hämoglobins für den Sauerstofftransport blockiert war.
Die weitere Forschung wird ihr Augenmerk auf die Verbesserung der Lösung im Hinblick auf einen einheitlichen Polymerisationsgrad und eine Senkung des Met-Hb-Anteils richten müssen, um einer "idealen Blutersatzlösung" noch näher zu kommen.

ZUSAMMENFASSUNG

An 19 Göttinger Zwergschweinen wurde in 2 Versuchsserien an drei aufeinanderfolgenden Tagen die Wirkung von HbHb/PP-Lösung auf Kreislauf, Hämodynamik, Sauerstoffversorgung und Säure-Basen-Haushalt untersucht.

Als VERSUCHSLÖSUNG stand uns eine polymerisierte, pyridoxilierte, 6%-ige stromafreie Hämoglobinlösung mit einer HWZ von 13 Stunden zur Verfügung.

ZIEL unserer Untersuchung war es, die Belastbarkeit der Tiere mit HbHb/PP-Lösung zu prüfen. Es wurden deshalb große Hb-Mengen gegeben.

In beiden Serien normalisierten sich die KREISLAUFPARAMETER nach der Infusion der Hb-Lösung sehr rasch wieder und blieben über die gesamte Versuchsdauer weitgehend konstant. Lediglich ein leichter Anstieg von SV und ZVD als Ausdruck eines vermehrten Blutangebotes wurden beobachtet und waren in der Serie I wegen der stärkeren Hypervolämie entsprechend deutlicher. Auffällig war, daß der periphere Gesamtwiderstand nach der Hb-Infusion kontinuierlich anstieg und erst gegen Ende des Versuchs allmählich wieder abnahm.
Die ausreichende Langzeitwirkung zeigte sich darin, daß die Tiere ohne Nach- oder Reinfusion, also bei einmaliger Gabe der Lösung gut überlebten; wertet man den Abfall von SV und ZVD in Cl.4 der Serie II als beginnenden Volumenmangel, so ist zu sagen, daß dies im weiteren Beobachtungszeitraum bis zur zweiten Operation am 14. Tag ohne klinisch sichtbare Folgen blieb.

Die BLUTPARAMETER fielen entsprechend der Entblutung und der dadurch herbeigeführten Hämodilution ab. Das Gesamt-Hb, das erst 4 Stunden nach Infusion der Hb-Lösung abzusinken begann, spiegelt die langsame Ausscheidung und den Abbau des freien Hb wider, wodurch es zu einem Bilirubinanstieg kam.

Hinsichtlich der SAUERSTOFFVERSORGUNG kann gesagt werden, daß die Sauerstoffsättigung arteriell immer über 80% lag, was die Sauerstofftransportfähigkeit der Lösung unterstreicht. Auch die $AVDO_2$ zeigte nur einen kurzfristigen Anstieg in Bel. und Cl.2 der Serie II, ansonsten keine signifikanten Veränderungen. Lediglich der Anstieg des Met-Hb schmälerte die Sauerstofftransportfähigkeit, da dadurch ein Teil des Hb vom Sauerstofftransport ausgeschlossen war und nicht zur Versorgung des Gewebes beitragen konnte. Trotzdem wies der Säure-Basen-Haushalt keine verstärkte Azidose auf, was bei einer längeren Gewebshypoxie zu erwarten gewesen wäre.

Verzeichnis der Tabellen

Nr.	Inhalt
1	Zusammensetzung der verwendeten psfHb-Lösungen
2a	Versuchsübersicht der Serie I
2b	Versuchsübersicht der Serie II
3	HZV pro kgKG in ml/min.
4	SV pro kgKG in ml/min.
5	HF in Schläge/min.
6	KW in dyn x sec x cm^{-5}
7	L in kpm/min.
8	MAD in mm Hg
9	ZVD in mm Hg
10	MPD in mm Hg
11	Erythrozytenzahl (x 10^6 x mikrol.$^{-1}$)
12	Hb-Gehalt in g %
13	HK in %
14	Leukozytenzahl (x 10^3 x mikrol.$^{-1}$)
15	Met-Hb-Gehalt in %
16	T in ^{o}C
17	Anorganisches Phosphat in mg %
18	Gesamtbilirubin in mg %
19	Gesamtprotein in mg %
20	Calcium in mg %
21a	SO_2 in %, arteriell
21b	SO_2 in %, venös
22a	pO_2 in mm Hg, arteriell
22b	pO_2 in mm Hg, venös
23	$AVDO_2$ in ml O_2/100 ml Blut
24	VO_2 in ml O_2 x min^{-1} x $kgKG^{-1}$
25a	GO_2 in ml O_2/100 ml Blut, arteriell
25b	GO_2 in ml O_2/100 ml Blut, venös
26a	pCO_2 in mm Hg, arteriell
26b	pCO_2 in mm Hg, venös

Nr.	Inhalt
27	pH
28	Base Excess in mmol/l
29	Buffer-Base in mmol/l
30	Aktuelles Bicarbonat in mmol/l
31	Lactat in mmol/l

Tab. 1: Zusammensetzung der verwendeten polymerisierten stromafreien Hämoglobinlösungen.

Chargen Nr.	Hb-Geh. (g/l)	Met-Hb (%)	Glucose (g/l)	Na	K	Ca	Mg	Cl	Bicarb.	pH
				m v a l / l						
771 014	56,0	15	21	146	4,7	2,9	?	112	30	7,5
771 114	57,0	15	20	147	4,6	3,0	?	113	25	7,5
771 121	59,0	15	20	140	4,7	3,0	?	110	25	7,5
771 124	64,0	13	20	136	4,5	3,3	2	110	25	7,5
771 202	56,0	13	21	148	4,7	3,1	2	117	30	7,5
771 208	56,0	15	21	146	4,7	2,9	?	112	30	7,5
780 110	68,0	13	21	146	4,7	2,8	2	124	30	7,5
780 117	67,0	16	21	145	5,2	3,1	2	113	30	7,5
780 206	62,5	-	20,6	143	4,4	3,1	-	115	-	7,5
780 209	63,9	-	21,1	143	4,4	3,2	-	113	-	7,5
780 310	63,0	12	21	143	4,7	3,2	2	111	30	7,5

Tab. 2a: Versuchsübersicht der SERIE 1: Körpergewichte, infundierte Menge der psfHb in ml/kgKG, Hb in g/kgKG, Blutentnahme (BE) in ml/kgKG, Exitus und Todesursachen.

Tier Nr.	KG (kg)	ml Hb/ kgKG	g Hb/ kgKG	BE/ kgKG	Exitus	Todesursache
341	22	54,5	3,27	20,9	10	wegen schlechtem AZ getötet; Niereninsuffizienz.
342	24	50,0	3,0	20,8	2	wegen schlechtem AZ am 2.Tag OP; intraoper. gest.
343	22	54,5	3,27	22,7	5	über Nacht im Stoffwechselkäfig gestorben
344	27	44,4	2,66	14,8	4	bei OP 1 intraoperat. verblutet; guter AZ
345	24	50,0	3,0	14,6	4	bei OP 1 intraoperat. verblutet; guter AZ
346	21	57,1	3,4	22,9	12	Tier stirbt im Stall; schwere hämorrhag. Pneumonie
347	24	50,0	3,0	24,6	14	OP 2
348	31	48,4	2,9	19,4	5	intraperat. verblutet
349	24	50,0	3,0	14,6	3	stirbt vor OP 1-Beginn; Katheter perfor. re Vorhof
350	32	53,1	3,2	15,6	15	OP 2
351	32	46,9	2,8	15,6	15	OP 2
352	29,5	50,8	3,05	20,3	4	intraoperat. verblutet, OP 1
353	24	50,0	3,0	18,8	2	Tier lag tot im Käfig
354	27	22,0	1,3	-	8	Tier lag tot im Stall; Sepsis

Tab. 2b: Versuchsübersicht der SERIE II: Körpergewichte, infundierte Menge der psfHb in ml/kgKG, Hb in g/kgKG, Blutentnahme (BE) in ml/kgKG, Exitus und Todesursachen.

Tier Nr.	KG (kg)	ml Hb/ kgKG	g Hb/ kgKG	BE/ kgKG	Exitus	Todesursache
365	21	47,6	1,84	24,8	18	OP 2
366	17,5	45,7	1,47	22,9	17	OP 2
367	18	50,0	2,05	25,0	16	OP 2
368	13	53,8	2,27	26,9	15	OP 2
369	12,5	56,0	2,37	28,0	3	OP 1: postoperative Blutung

Tab. 3: HERZZEITVOLUMEN pro kgKG in ml/min.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	149,8	93,6	131,1	144,9	123,5	127,0	121,5
$\bar{x}'$(%)	100	62,5	87,5	96,7	82,4	84,8	81,1
$s_{\bar{x}}$	28,7	40,4	23,7	37,0	36,8	32,9	31,4
t		4,133	1,878	0,395	0,921	1,889	2,352
n_1+n_2-2		24	26	26	26	24	23
p		<0,01	<0,1	>0,1	>0,1	<0,1	<0,05

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	187,3	190,1	145,6	149,0	152,1
$\bar{x}'$(%)	100	101,5	77,7	79,6	81,2
$s_{\bar{x}}$	30,9	41,6	31,6	26,3	31,3
t		0,123	2,108	2,104	1,689
n_1+n_2-2		8	8	8	7
p		>0,1	<0,1	<0,1	>0,1

Tab. 4: SCHLAGVOLUMEN pro kgKG in ml/min.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	1,43	0,92	1,44	1,57	1,44	1.28	1,27
$\bar{x}'$ (%)	100	64,3	100,7	109,8	100,7	89,5	88,8
$s_{\bar{x}}$	0,48	0,63	0,44	0,64	0,56	0,29	0,48
t		2,387	0,029	0,629	0,029	0,947	0,831
n_1+n_2-2		24	26	26	26	24	23
p		<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	1,70	2,04	1,55	1,18	1,07
$\bar{x}'$ (%)	100	120,0	91,2	69,4	62,9
$s_{\bar{x}}$	0,26	0,66	0,14	0,27	0,19
t		1,068	1,143	3,087	3,974
n_1+n_2-2		8	8	8	7
p		>0,1	>0,1	<0,05	<0,01

Tab. 5: HERZFREQUENZ in Schläge/min.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	109,5	116,8	96,8	98,4	87,7	101,1	105,8
$\bar{x}'$ (%)	100	106,7	88,4	89,9	80,1	92,3	96,6
$s_{\bar{x}}$	20,6	31,6	25,4	21,5	15,1	22,5	24,6
t		0,708	1,464	1,397	3,204	1,003	0,416
n_1+n_2-2		24	26	26	26	24	23
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,005	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	110,4	95,8	93,4	130,5	140,4
$\bar{x}'$ (%)	100	86,8	84,6	118,2	127,2
$s_{\bar{x}}$	7,1	12,7	12,5	25,7	21,2
t		2,246	2,639	1,685	3,008
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,1	<0,05	>0,1	<0,05

Tab. 6: PERIPHERER GESAMTWIDERSTAND in dyn x sec x cm^{-5}.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	2,24	1,77	2,42	2,48	3,54	2,81	2,58
$\bar{x}'$ (%)	100	79,0	108,0	110,7	158,0	125,4	115,2
$s_{\bar{x}}$	0,915	0,475	0,634	0,547	1,160	1,070	1,522
t		1.474	0,6	0,825	3,181	1,441	0,673
n_1+n_2-2		21	24	24	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	3,6	4,0	5,4	3,9	2,9
$\bar{x}'$ (%)	100	111,1	150,0	108,3	80,6
$s_{\bar{x}}$	0,8	1,0	1,0	0,3	0,6
t		0,608	3,034	0,810	1,507
n_1+n_2-2		8	8	8	7
p		>0,1	<0,05	>0,1	>0,1

Tab. 7: LEISTUNG in kpm/min.

SERIE I	Cl.1	BE	Rel.1	Rel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	5,42	1,98	5,40	6,04	5,[illegible]	4,54	4,57
$\bar{x}'$ (%)	100	36,5	99,6	122,5	101,[illegible]	83,8	84,3
$s_{\bar{x}}$	1,863	1,252	1,259	1,712	1,36[illegible]	1,667	2,241
t		5,016	0,037	1,734	0,131	1,226	1,014
n_1+n_2-2		21	24	24	24	23	22
p		<0,001	>0,1	<0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Rel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	6,04	6,76	5,24	4,20	3,35
$\bar{x}'$ (%)	100	111,9	86,8	69,5	55,4
$s_{\bar{x}}$	0,97	1,08	0,57	0,78	1,41
t		1,107	1,594	3,304	3,403
n_1+n_2-2		8	8	8	7
p		>0,1	>0,1	<0,05	<0,05

Tab. 8: MITTLERER ARTERIELLER DRUCK in mm Hg.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	94,44	48,97	112,36	125,11	131,13	112,16	98,20
$\bar{x}'$ (%)	100	51,9	119,0	132,5	138,9	118,8	104,0
$s_{\bar{x}}$	22,46	16,42	14,82	16,25	20,79	15,18	22,64
t		5,586	2,402	3,990	4,323	2,291	0,407
n_1+n_2-2		22	24	24	24	23	22
p		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	141,5	157,5	159,3	124,6	98,1
$\bar{x}'$ (%)	100	111,3	112,6	88,1	69,3
$s_{\bar{x}}$	18,1	14,5	11,1	11,3	21,7
t		1,541	1,873	1,764	3,428
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		>0,1	<0,1	>0,1	<0,05

Tab. 9: ZENTRALVENÖSER DRUCK in mm Hg.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	2,45	-1,82	8,43	11,73	7,98	4,22	3,47
$\bar{x}'$ (%)	100	-178,8	344,1	478,8	325,7	172,2	141,6
$s_{\bar{x}}$	3,95	2,49	4,06	3,72	4,28	3,25	4,31
t		2,985	3,729	6,029	3,360	1,181	0,588
n_1+n_2-2		21	23	23	23	22	21
p		<0,05	<0,05	<0,001	<0,05	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	3,6	6,8	5,2	2,4	-1,0
$\bar{x}'$ (%)	100	190,0	144,4	66,7	-127,8
$s_{\bar{x}}$	3,7	3,8	2,2	4,5	2,2
t		1,373	0,834	0,447	2,391
n_1+n_2-2		8	8	7	8
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05

Tab. 10: MITTLERER PULMONALISDRUCK in mm Hg.

SERIE I	Cl.1	BE	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	10,2	5,0	15,0	18,5	17,6	9,7	8,6
$\bar{x}'$ (%)	100	49,0	147,1	181,4	172,5	95,1	84,3
$s_{\bar{x}}$	5,41	4,06	8,00	8,30	11,66	7,73	7,30
t		2,516	1,727	2,883	1,987	0,174	0,592
n_1+n_2-2		20	22	22	22	21	19
p		<0,05	<0,1	<0,05	<0,1	>0,1	>0,1

Tab. 11: ERYTHROZYTENZAHL (x 10^6 x mikrol.$^{-1}$)

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	5,82	3,26	3,48	3,54	3,12	-
$\bar{x}'$ (%)	100	56,0	59,8	60,8	53,6	-
$s_{\bar{x}}$	0,75	0,74	0,76	1,0	0,99	-
t		8,985	7,780	6,290	6,318	-
n_1+n_2-2		25	23	21	16	-
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	5,57	3,77	3,44	3,44	3,18	4,62
$\bar{x}'$ (%)	100	67,7	61,8	61,8	57,1	82,9
$s_{\bar{x}}$	0,82	0,51	0,45	0,77	0,52	0,38
t		4,178	7,026	5,172	5,595	3,096
n_1+n_2-2		8	8	8	5	7
p		<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Tab. 17: HÄMOGLOBINGEHALT in g %.

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	11,97	10,77	9,21	8,03	6,82	-
$\bar{x}'$ (%)	100	90,0	76,9	67,1	57,0	-
$s_{\bar{x}}$	1,3[illegible]	1,31	1,40	1,96	2,31	-
t		2,365	5,064	5,[illegible]03	6,014	-
n_1+n_2-2		26	24	22	17	-
p		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	11,80	10,84	[illegible],14	7,36	6,45	9.95
$\bar{x}'$ (%)	100	91,9	69,0	62,4	54,7	[illegible]4,3
$s_{\bar{x}}$	0,9[illegible]	1,74	1,01	1,7[illegible]	1,[illegible]	0,79
t		1,092	5,980	5,13[illegible]	6,496	3,184
n_1+n_2-2		8	8	[illegible]	5	7
p		>0,1	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Tab. 13: HÄMATOKRIT in %.

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	33,15	17,78	20,20	19,50	19,34	-
$\bar{x}'$ (%)	100	53,6	60,9	58,8	58,3	-
$s_{\bar{x}}$	3,54	3,96	4,01	6,49	6,16	-
t		10,830	8,916	6,797	6,166	-
n_1+n_2-2		26	25	24	17	-
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	32,9	18,6	19,9	20,5	18,0	29,1
$\bar{x}'$ (%)	100	56,5	60,5	62,3	54,7	88,4
$s_{\bar{x}}$	3,07	3,58	1,88	3,77	3,54	2,31
t		6,783	8,070	5,699	5,620	2,058
n_1+n_2-2		8	8	8	5	7
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,1

Tab. 14: LEUKOZYTENZAHL (x 10^3 x mikrol.$^{-1}$).

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	13,53	12,39	21,78	23,15	19,50	-
$\bar{x}'$ (%)	100	91,6	161,0	171,1	144,1	-
$s_{\bar{x}}$	4,98	3,82	6,89	4,21	4,19	-
t		0,669	3,499	4,898	2,159	-
n_1+n_2-2		25	24	21	15	-
p		>0,1	<0,05	<0,001	<0,05	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	11,22	9,92	14,82	13,80	12,15	16,68
$\bar{x}'$ (%)	100	88,4	132,1	123,0	108,3	148,7
$s_{\bar{x}}$	3,80	3,65	2,54	1,75	2,05	5,02
t		0,551	1,759	1,378	0,315	1,863
n_1+n_2-2		8	8	8	5	7
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,1

Tab. 15: METHÄMOGLOBINGEHALT in %.

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP1
$\bar{x}$	3,9	27,5	21,6	20,9	16,6	-
$\bar{x}'$ (%)	100	705	554	536	426	-
$s_{\bar{x}}$	3,58	13,08	12,82	24,28	5,50	-
t		6,015	4,601	2,407	5,403	-
n_1+n_2-2		20	21	21	14	-
p		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	4,9	22,4	31,2	25,1	16,4	7,0
$\bar{x}'$ (%)	100	457	637	512	335	143
$s_{\bar{x}}$	3,12	8,90	13,18	6,16	0,28	2,05
t		3,695	3,853	5,901	4,885	1,123
n_1+n_2-2		7	7	7	4	6
p		<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	>0,1

Tab. 16: TEMPERATUR in ^{o}C.

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	35,0	35,7	36,6	36,7
$\bar{x}'$ (%)	100	102,2	104,8	105,1
$s_{\bar{x}}$	0,96	1,43	0,98	0,89
t		1,644	4,287	4,698
n_1+n_2-2		26	23	23
p		>0,1	<0,001	<0,001

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	34,8	37,3	35,9	36,4
$\bar{x}'$ (%)	100	107,2	103,0	104,6
$s_{\bar{x}}$	1,28	1,07	0,64	1,00
t		3,353	1,654	2,260
n_1+n_2-2		8	8	8
p		<0,1	>0,1	<0,1

Tab. 17: ANORGANISCHES PHOSPHAT in mg % .

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	4,83	4,86	4,90	4,61	4,98	-
$\bar{x}'$ (%)	100	100,6	101,4	95,4	103,1	-
$s_{\bar{x}}$	0,74	1,57	0,49	1,12	1,09	-
t		0,060	0,261	0,571	0,296	-
n_1+n_2-2		21	22	21	14	-
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	5,86	8,24	6,38	6,28	-	6,15
$\bar{x}'$ (%)	100	140,6	108,9	107,2	-	104,9
$s_{\bar{x}}$	0,59	0,38	0,48	0,31	-	1,61
t		7,557	1,527	1,400	-	0,377
n_1+n_2-2		8	8	8	-	7
p		<0,001	>0,1	>0,1	-	>0,1

Tab. 18: GESAMTBILIRUBIN in mg % .

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	0,19	0,39	0,68	0,78	0,36	-
$\bar{x}'$ (%)	100	205,3	357,9	410,5	189,5	-
$s_{\bar{x}}$	0,12	0,66	0,90	0,84	0,18	-
t		1,121	1,850	2,605	2,330	-
n_1+n_2-2		25	23	24	17	-
p		>0,1	<0,1	<0,05	<0,05	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	0,30	0,48	0,70	0,54	-	0,13
$\bar{x}'$ (%)	100	160,0	233,3	180,0	-	43,3
$s_{\bar{x}}$	0,23	0,66	0,66	0,28	-	0,05
t		0,574	1,278	1,472	-	1,447
n_1+n_2-2		8	8	8	-	7
p		>0,1	>0,1	>0,1	-	>0,1

Tab. 19: GESAMTPROTEIN in mg % .

SERIE I	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	5,98	5,08	6,23	5,94	5,80	-
$\bar{x}'$ (%)	100	84,9	104,2	99,3	97,0	-
$s_{\bar{x}}$	0,64	1,12	0,75	1.69	0,83	-
t		2,434	0,938	0,076	0,495	-
n_1+n_2-2		26	25	24	17	-
p		<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	-

SERIE II	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
$\bar{x}$	6,36	3,68	6,24	6,54	-	6.98
$\bar{x}'$ (%)	100	57,9	98,1	102,8	-	109,7
$s_{\bar{x}}$	0,30	0,30	0,29	0,34	-	0,17
t		14,125	0,649	0,898	-	3,659
n_1+n_2-2		8	8	8	-	7
p		<0,001	>0,1	>0,1	-	<0,01

Tab. [illegible]: CALCIUM in mg % .

[illegible]	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
[illegible]	4,88	4,69	4,66	4,31	4,51	-
[illegible]	100	96,1	95,5	88,3	92,4	-
[illegible]	0,46	0,58	0,50	1,17	0,52	-
[illegible]		0,917	1,151	1,616	1,473	-
[illegible]		24	23	22	16	-
[illegible]		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	-

[illegible]	Cl.1	Cl.2	Cl.3	Cl.4	OP1	OP2
[illegible]	5,04	5,32	5,24	5,19	-	4,97
[illegible]	100	105,6	104,0	102,8	-	98,6
[illegible]	0,25	0,23	0,19	0,27	-	0,21
[illegible]		1,846	1,433	0,810	-	0,461
[illegible]		8	8	8	-	7
[illegible]		>0,1	>0,1	>0,1	-	>0,1

Tab. 21: SAUERSTOFFSÄTTIGUNG in % , arteriell.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	90,3	86,2	84,1	83,4	86,6	89,0
$\bar{x}'$ (%)	100	95,5	93,1	92,4	95,9	98,6
$s_{\bar{x}}$	3,05	3,45	4,87	4,75	3,03	2,43
t		3,280	3,912	4,444	3,056	1,139
n_1+n_2-2		24	24	24	23	22
p		<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	93,2	87,8	86,6	89,8	93,7
$\bar{x}'$ (%)	100	94,2	92,9	96,4	100,5
$s_{\bar{x}}$	2,05	2,17	1,67	1,10	0,67
t		4,047	5,578	3,271	0,518
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,01	<0,001	<0,05	>0,1

Tab. 21b: SAUERSTOFFSÄTTIGUNG in % , venös.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	74,7	64,9	68,2	62,9	63,2	64,9
$\bar{x}'$ (%)	100	86,9	91,3	84,2	84,6	86,9
$s_{\bar{x}}$	5,22	7,15	7,38	6,07	5,75	7,89
t		4,167	2,706	5,540	5,478	3,802
n_1+n_2-2		26	26	26	25	24
p		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	80,0	61,0	57,8	66,4	67,7
$\bar{x}'$ (%)	100	76,3	72,3	83,0	84,6
$s_{\bar{x}}$	6,25	2,55	2,68	3,21	3,87
t		6,298	7,303	4,331	3,745
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,001	<0,001	<0,01	<0,01

Tab. 22a: SAUERSTOFFPARTIALDRUCK in mm Hg , arteriell.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	62,5	68,3	62,7	63,4	68,8	70,2
$\bar{x}'$ (%)	100	109,3	100,3	101,5	110,2	112,4
$s_{\bar{x}}$	12,33	13,51	14,32	14,30	13,27	12,50
t		1,130	0,037	0,175	1,241	1,523
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	75,0	69,8	78,4	65,4	76,5
$\bar{x}'$ (%)	100	93,1	104,5	87,2	102,0
$s_{\bar{x}}$	11,34	13,90	7,43	13,40	8,84
t		0,638	0,571	1,213	0,235
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Tab. 22b: SAUERSTOFFPARTIALDRUCK in mm Hg , venös.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	35,5	28,1	24,3	23,1	27,1	27,7
$\bar{x}'$ (%)	100	79,2	68,6	65,2	76,5	78,1
$s_{\bar{x}}$	4,34	4,39	6,16	4,91	5,77	6,69
t		4,386	5,462	7,038	4,262	3,503
n_1+n_2-2		25	25	26	25	23
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	39,1	23,4	25,0	28,2	30,8
$\bar{x}'$ (%)	100	59,7	64,0	72,1	78,7
$s_{\bar{x}}$	4,04	2,09	4,40	4,91	3,28
t		7,740	5,276	3,840	3,582
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,001	<0,001	<0,01	<0,01

[illegible] 3: [illegible] in ml O_2 / 100 ml Blut.

[illegible]	[illegible]	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	[illegible]	3,29	2,53	3,22	3,13	[illegible]
$\bar{x}'$ (%)	100	119,6	92,0	117,1	113,8	[illegible]
$s_{\bar{x}}$	0,72	1,23	1,05	1,04	0,79	[illegible]
t		1,370	0,596	1,346	1,266	0,543
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

[illegible] II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	2,23	4,13	4,49	2,72	2,73
$\bar{x}'$ (%)	100	185,2	201,3	104,0	122,4
$s_{\bar{x}}$	0,63	0,37	0,75	0,16	0,37
t		5,850	5,189	1,717	1,545
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,01	<0,01	>0,1	>0,1

Tab. 24: SAUERSTOFFAUFNAHME in ml O_2 x min^{-1} x $kgKG^{-1}$.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	3,99	4,17	3,67	3,92	3,87	3,50
$\bar{x}'$ (%)	100	104,5	92,0	98,2	97,0	87,7
$s_{\bar{x}}$	0,86	1,36	1,82	1,20	1,02	1,14
t		0,402	0,563	0,173	0,318	1,190
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	4,16	7,77	6,55	4,05	4,33
$\bar{x}'$ (%)	100	186,8	157,5	97,4	104,1
$s_{\bar{x}}$	1,33	1,28	1,89	0,69	1,11
t		4,369	2,308	0,158	0,203
n_1+n_2-2		8	8	8	7
p		<0,01	<0,05	>0,1	>0,1

Tab. 25a: SAUERSTOFFGEHALT in ml O_2 / 100 ml Blut, arteriell.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	15,23	13,10	12,84	12,68	11,50	10,40
$\bar{x}'$ (%)	100	86,0	84,3	83,3	75,5	68,3
$s_{\bar{x}}$	1,77	1,61	1,64	1,45	1,98	2,57
t		3,127	3,484	4,020	4,964	5,431
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	15,52	13,40	13,26	10,35	9,81
$\bar{x}'$ (%)	100	86,3	85,4	66,7	63,2
$s_{\bar{x}}$	1,30	1,84	1,91	1,18	2,21
t		2,097	2,184	6,574	4,971
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,1	<0,1	<0,01	<0,01

Tab. 25b: SAUERSTOFFGEHALT in ml O_2 / 100 ml Blut, venös.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	12,57	9,79	10,28	9,44	8,27	7,50
$\bar{x}'$ (%)	100	77,9	81,8	75,1	65,8	59,7
$s_{\bar{x}}$	1,87	1,79	1,51	1,12	1,62	2,40
t		3,952	3,488	5,384	6,371	5,955
n_1+n_2-2		25	25	26	25	23
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	13,29	9,28	8,77	7,63	7,08
$\bar{x}'$ (%)	100	69,8	66,0	57,4	53,3
$s_{\bar{x}}$	1,90	1,60	1,38	1,24	1,94
t		3,610	4,300	5,575	5,103
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Tab. 26a: KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK in mm Hg, arteriell.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	36,2	36,0	37,4	32,1	29,6	33,7
$\bar{x}'$ (%)	100	117,7	122,2	104,9	96,9	110,3
$s_{\bar{x}}$	1,27	9,19	12,92	8,72	5,26	6,26
t		1,542	1,579	0,453	0,337	1,038
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	34,0	35,3	35,4	34,9	33,3
$\bar{x}'$ (%)	100	103,8	104,1	102,6	97,9
$s_{\bar{x}}$	2,89	3,04	2,81	3,09	3,47
t		0,732	0,784	0,459	0,315
n_1+n_2-2		8	8	7	8
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Tab. 26b: KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK in mm Hg , venös.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	42,6	47,6	47,8	45,4	40,3	43,4
$\bar{x}'$ (%)	100	111,8	112,1	106,5	94,6	101,8
$s_{\bar{x}}$	9,61	9,68	10,20	11,25	7,32	8,56
t		1,351	1,355	0,698	0,700	0,208
n_1+n_2-2		25	25	26	25	23
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	38,2	43,2	43,3	38,9	38,4
$\bar{x}'$ (%)	100	113,2	113,5	101,8	100,6
$s_{\bar{x}}$	3,11	4,72	3,17	4,10	5,10
t		1,997	2,594	0,288	0,090
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,1	<0,05	>0,1	>0,1

Anh. 27: pH im arteriellen Blut.

[illegible]	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	7,369	7,342	7,340	7,358	7,463	7,499
$\bar{x}'$ (%)	100	99,6	99,6	99,9	101,3	101,8
$s_{\bar{x}}$	0,05	0,04	0,04	0,06	0,06	0,04
t		1,399	1,451	0,483	3,999	6,497
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,001	<0,001

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	7,453	7,425	7,493	7,497	7,477
$\bar{x}'$ (%)	100	99,6	100,5	100,6	100,3
$s_{\bar{x}}$	0,03	0,02	0,03	0,05	0,04
t		1,469	1,848	1,632	0,955
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Tab. 28: BASE EXCESS in mmol/l im arteriellen Blut.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	-7,35	-6,18	-5,35	-6,96	-2,50	2,56
$\bar{x}'$ (%)	100	84,1	72,8	94,7	34,0	134,8
$s_{\bar{x}}$	6,16	5,24	7.75	6,67	5,05	4,89
t		0,513	0,722	0,158	2,145	4,308
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,001

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	-0,45	-1,45	3,26	3,15	0,78
$\bar{x}'$ (%)	100	322,2	824,4	800,0	273,3
$s_{\bar{x}}$	1,53	1,82	2,85	3,15	3,72
t		0,937	2,570	2,300	0,686
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		>0,1	<0,05	<0,1	>0,1

Tab. 29: BUFFER-BASE in mmol/l im arteriellen Blut.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	39,2	38,4	38,6	37,4	42,2	47,3
$\bar{x}'$ (%)	100	97,9	98,6	95,5	107,8	120,7
$s_{\bar{x}}$	6,08	5,15	7,62	6,70	5,32	4,88
t		0,356	0,194	0,707	1,326	3,545
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	45,9	42,8	47,6	47,6	45,4
$\bar{x}'$ (%)	100	93,2	103,7	103,7	98,9
$s_{\bar{x}}$	1,52	1,70	2,93	3,15	4,09
t		3,033	1,149	1,065	0,252
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		<0,05	>0,1	>0,1	>0,1

Tab. 30: AKTUELLES BICARBONAT in mmol/l im arteriellen Blut.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	14,8	17,4	18,6	16,6	18,9	23,3
$\bar{x}'$ (%)	100	118,0	126,0	112,2	128,1	157,8
$s_{\bar{x}}$	5,25	4,93	7,53	5,99	4,23	4,63
t		1,297	1,485	0,814	2,162	4,174
n_1+n_2-2		23	23	24	23	22
p		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,001

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	19,5	20,9	24,5	24,2	21,9
$\bar{x}'$	100	107,2	125,6	124,3	112,3
$s_{\bar{x}}$	1,42	1,87	2,63	2,53	2,92
t		1,336	3,711	3,653	1,659
n_1+n_2-2		8	8	8	8
p		>0,1	<0,01	<0,01	>0,1

Tab. 31: LACTAT in mmol/l im arteriellen Blut.

SERIE I	Cl.1	Bel.1	Bel.2	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	5,18	7,44	7,13	5,68	4,19	2,30
$\bar{x}'$ ( )	100	143,6	137,6	109,7	80,9	44,4
$s_{\bar{x}}$	2,70	3,21	2,31	2,07	4,07	2,50
t		1,863	1,892	0,506	0,693	2,493
n_1+n_2-2		22	22	22	21	19
p		<0,1	<0,1	>0,1	>0,1	<0,05

SERIE II	Cl.1	Bel.	Cl.2	Cl.3	Cl.4
$\bar{x}$	2,13	2,72	1,33	1,90	5,13
$\bar{x}'$ (%)	100	127,7	62,4	89,2	240,8
$s_{\bar{x}}$	0,92	0,56	0,65	0,74	4,08
t		1,094	1,419	0,394	1,433
n_1+n_2-2		6	6	6	6
p		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD,F.W.: Reanimation. In: BENZER,H.; FREY,R.; HÜGIN,W.; MAYRHOFER,O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie Reanimation und Intensivtherapie. 4. Auflage 569-612, Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1977.

2. AMBERSON,W.R.; JENNINGS,J.J.; RHODE,C.M.: Clinical experience with hemoglobin-saline solutions. J.Appl.Physiol. 1, 469-489, 1949.

3. ARTZ,C.P.; HOWARD,J.M.; SAKO,Y.; BRONWELL,A.W.; PRENTICE,T.: Clinical experiences in early managment of the most severely injured battle casualities. Ann.Surg. 141, 285-296, 1955.

4. BAKER,S.L.; DODDS,E.C.: Obstruction of the renal tubulus during the excretion of hemoglobin. Brit.J.Exp.Pathol. 6, 247-260, 1925.

5. BARRATT,J.O.W.; YORKE,W.: The production of general symptoms in hemoglobinemia. Brit.M.J. 1, 235-238, 1914.

5. BAUEREISEN,E.: Herz. In: KEIDEL,W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage 5-19, Thieme Stuttgart 1975.

6. BAYLISS,W.M.: Is hemolyzed blood toxic? Brit.J.Exper. Pathol. 1, 1-8, 1920.

7. BEGEMANN,H.: Klinische Hämatologie. 2. Auflage Thieme Stuttgart 1975.

8. a BENESCH,R.; BENESCH,R.E.: Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin. Nature 221, 618, 1969.

9. BENESCH,R.E.; BENESCH,R.; YU,C.J.: The effect of pyridoxal phosphate on the oxygenation of hemoglobin. Fed.Proc. 28, 604, 1969

10. BENESCH,R.E.; BENESCH,R.; BANK,A.; RENTHAL,R.; BRAY, B.A.: The preparation and properties of pyridoxylated hemoglobin. Proc. 1st Inter-American Symp. Hemoglobins, Caracas 1969. Genetical, Functional, and Physical Studies of Hemoglobins, 134-142, Karger Basel 1971.

11. BING,R.J.: The effect of hemoglobin and related pigments on renal function of normal and acidotic dogs. Buhl.Johns Hopkins 74, 161-176, 1944.

12. BIRNDORFF,N.J.; LOPAS,H.: Effects of red-cell stroma-free hemoglobin solution on renal function in monkeys. J.of Appl.Physiol. 29, 573-575, 1970.

13. BISSELL,M.; HAMMAKER,L.; SCHMID,R.: Hemoglobin and erythrocyte catabolism in rat liver: The separate roles of parenchymal and sinusoidal cells. Blood 40, 812, 1972.

14. BLUMENSTEIN,J.; SIN-CHEUNG TAM; JIAN E.CHANG; J. TZE-TEI WONG: Experimental Transfusion of Dextran-Hemoglobin. In: Blood Substitutes and Plasma Expanders. Edited by G.A.Jamieson and T.J.Greenwalt, 205-212, A.R.Liss.Inc., New York 1978.

15. BONHARD,K.: Preparation and Examination of an infusable hemoglobin solution. In: MARTIN, H.; NOWICKI,L.: Synthese, Struktur und Funktion des Hämoglobins, 285-287, J.F.Lehmann Verlag, München 1972.

16. BONHARD,K.: Experimentelle Erfahrungen mit Hämoglobin-Infusionslösungen. VII.Int. Symposium über Struktur und Funktion der Erythrozyten. Abhandlungen der Akademie der Wissenschaften der DDR 221-225, 1973.

17. a BONHARD,K.: Acute supply by infusion of hemoglobin solutions. Federation Proc. 34, 1466-1467, 1975.

18. b BONHARD,K.: Storage-stable hemoglobin solutions and method for their preparation. United States Patent 19,3,864,478, 1975.

19. BONHARD,K.: Sauerstoff transportierende Therapeutika aus abgelaufenem Konservenblut. In: MATTHES,M.; NAGEL,V.: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie, 3, 547-558, Medicus, Berlin 1976
(Bericht des 17.Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie v. 26.-29.4. in Frankfurt).

20. BRAASCH,D.: Red cell free dogs. A new method for microcirculatory research. 7th Europ. Conf. Microcirculation, Aberdeen 1972, Part I. Bibl.anat. 11, 125, 1973.

21. BRANDT,J.L.; FRANK,N.R.; LICHTMANN,H.C.: The effects of hemoglobin solutions on renal functions in man. Blood 6, 1152-1158, 1951.

22. BROWDIE,D.; SMITH,H.: Stroma-free Hemoglobin. Simplified Preparation and In Vivo and In Vitro Effects on Coagulation in Rabbits. Am.J.Surg. 129, 365-368, 1975.

23. BUDDECKE,E.: Grundriss der Biochemie. 4.Auflage De Gruyter Berlin-New York 1974.

24. a BUNN,H.F.; JANDL,J.H.: The renal handling of hemoglobin. II. Catabolism. J.exp.Med., 129, 925-934, 1969.

25. b BUNN,H.F.; ESHAM,W.T.; BULL,R.W.: The renal handling of hemoglobin. I. Glomerular filtration. J.exp.Med. 129, 909-924, 1969.

26. BURCK,H.C.: Therapieschaden der Niere durch Transfusionszwischenfall. Verh.Dtsch.Ges. Path. 56, 565-570, 1972.

27. BURCK,H.C.; EICHNER,G.; SEDLACZEK,T.: Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin-Infusion mit und ohne Erythrozytenstromata am Kaninchen. Res.exp.Med. 166, 79-94, 1975.

28. COKELET,G.R.; MEISELMAN,H.: Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions. Science 162, 275, 1968.

29. DE GOWIN,E.L.; WARNER,E.D.; RANDALL,W.L.: Renal insufficiency from blood transfusion. II. Anatomic changes in man compared with experimental hemoglobinuria. Arch.Int.Med. 61, 609-630, 1938.

30. DE NEVASQUEZ,S.: The excretion of hemoglobin, with special reference to the transfusion kidney. J.Path.and Bact. 51, 413-425, 1940.

31. DUDZIAK,R.; OTTERMANN,U.: Anästhesie. In: KOSLOWSKI, L.; IRMER,W.; BUSHE,K.-A.: Lehrbuch der Chirurgie 141-173, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1978.

32. ENDRICH,B.; JESCH,F.; PETERS,W.; MESSMER,K.: Reanimation nach akutem Blutverlust mit stromafreier Hämoglobinlösung. Langenbecks Arch.Chir., Suppl.Chir. Forum, 53-57, 1976.

33. FLINK,E.B.: Blood transfusion studies III. The relationship of hemoglobinaemia and of the pH of urine to renal damage produced by injection of hemoglobin solution into dogs. J.Lab.a.Clin. Med. 32, 223-261, 1947.

34. FÖRSTER,H.; HOOS,J.: Stoffwechseluntersuchungen bei Verwendung stromafreier Hämoglobinlösungen als Sauerstoffträger. Die Infusionstherapie-Grundlagen und Klinik I, 6, 455-462, 1974.

35. FÖRSTER,H.; HOOS,J.; SCHNEIDER,M.; HAUK,H.: Zur Verwendung von stromafreien Hämoglobinlösungen als Blutersatz. Infusionstherapie 4, 122-126, 1977.

36. FRICK,P.: Blut. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 3.Aufl. 444-479, Thieme Stuttgart 1976.

37. GAUER,O.H.; HENRY,J.P.; BEHN,C.: The regulation of extracellular fluid volume. Ann.Rev. Physiol. 32, 547-595, 1970.

38. GAUER,O.H.: Kreislauf des Blutes. In: GAUER,O.H.; KRAMER,K.; JUNG,R.: Physiologie des Menschen Bd.3, Herz und Kreislauf. 81-325, Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1972.

39. GÖBEL-SCHLATHOLDT,M.: Das Verhalten von Kreislauf, Hämodynamik, Sauerstoffaufnahme und Säure-Basen-Haushalt beim Zwergschwein im hämorrhagischen Schock und Therapie mit stromafreier Hämoglobinlösung. Diss. Tübingen, 1978.

40. GOLDBERG,M.: Studies of acute effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimation of renal blood flow with Krypton. J.Clin.Invest. 41, 2112-2122, 1962.

41. GREENBURG,A.G.; SCHOOLEY,M.; PESKIN,G.W.: Improved retention of stroma-free hemoglobin solution by chemical modification. The Journal of Trauma 17, 501-504, 1977.

42. GUYTON,A.C.; COLEMAN,T.G.: Longterm regulation of the circulation: Interrelationships with body fluid volumes. In: Physical bases of circulatory transport: Regulation and Exchange. 179-201, (Reeve, E.B.; Guyton,A.C., Eds. Saunders, Philadelphia-London 1967.

43. HAMILTON,A.S.; PERKINS,W.M.; WALTZER,F.: A comparison of ten infusion fluids in the treatment of moderate and severe hemorrhage in animals. Amer.J.Physiol. 150, 642-653, 1947.

44.HAMILTON,P.B.; FARR,L.E.; HILLER,A.; VAN SLYKE,D.D.: Preparation of hemoglobin solutions for intravenous infusion. J.Exp. Med. 84, 455-463, 1947.

45. HAMPTON,J.K.; MAYERSON,H.S.: Hemoglobin Iron as a stimulus for the production of Ferritin by the kidney. Am.J.Physiol. 160, 1-8, 1950.

46. HERD,J.A.: Overall regulation of the circulation. Ann.Rev.Physiol. 32, 289-312, 1970.

47. HOROWITZ,B.; MAZUR,A.: Oxygen equilibrium and structural studies of amidinated human hemoglobin. In: Blood substitutes and plasma expanders. Edited by

Jamieson,G.A. and Greenwalt,T.J. 149-165, A.R.Liss.Inc. New York 1978.

48. JESCH,F.; ENDRICH,B.; MESSMER,K.: Oxygen transport and hemodynamics of stromafree hemoglobin solutions. Inst.f.Surg. Research, University of Munich, FRG, 1975.

49. JUNG,CH.: Die Kreislaufwirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung bei normovolämischen Zwergschweinen. Diss. Tübingen, 1973.

50. KAPLAN,H.R.; MURTHY,V.S.: Hemoglobin solution: a potential oxygen transporting plasma volume expander. Fed.Proc. 34, No 6, 1461-1465, 1975.

51. KONOLD,P.; SCHRADER,C.-P.; KIENINGER,G.; OTTEN,G.; REBHOLZ,E.: Blasenkatheter bei weiblichen Zwergschweinen. Res.Exp. Med. 157, 160-163, 1972.

52. LALICH,J.J.: The influence of injections of homologous hemoglobin on the kidneys of normal and dehydrated animals. J.Exp.Med. 86, 153-157, 1947.

53. LEE,J.A.; ATKINSON,R.S.: Synopsis der Anästhesie. G.Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1978.

54. LOWE,M.B.: Effects of nephrotoxins and ischaemia in experimental haemoglobinuria. J.Path.Bact. 82, 319-323, 1966.

54. LÜBBERS,D.W.: Die kritische Sauerstoffversorgung des Gehirns. In: Hypoxie, Anaesthesie und Wiederbelebung Bd.30, 35-42, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1969.

55. LUTZ,H.: Herz- und Kreislauftherapie. In: BENZER,H.; FREY,R.; HÜGIN,W.; MAYRHOFER,O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie Reanimation und Intensivtherapie. 4.Aufl. 645-647, Springer Berlin-Heidelberg-New-York 1977.

56. MÄRKI,H.H.: Eiweißstoffwechsel. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 3.Aufl. 100-124, Thieme Stuttgart 1976.

57. MARTINI,G.A.: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: GROSS,R.; SCHÖLMERICH,P.: Lehrbuch der Inneren Medizin. 5.Aufl. 571-621, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1977.

58. MEIER,J.: Die Auswirkung von stromafreier polymerisierter Hämoglobinlösung auf Nieren- und Leberfunktion sowie Nieren- und Lebermorphologie beim Zwergschwein. Diss. Tübingen in Vorber.

59. MESSMER,K.; SUNDER-PLASSMANN,L.; KLÖVEKORN,W.P.; HOLPER,K.: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. Advanc.Microcirc. 4, 1, 1972.

60. MESSMER,K.; SUNDER-PLASSMANN,L.; JESCH,F.; GOERNANDT,L.; SINAGOWITZ,E.; KESSLER,M.: Oxygen supply to the tissue during limited normovolaemic hemodilution. Res.exp.Med. 159, 152-166, 1973.

61. MESSMER,K.; JESCH,F.: Stromafreie Hämoglobinlösung- ein Blutersatzmittel? In: MATTHES, M.; NAGEL,V.: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhämatologie 3, Bericht des 17. Kongresses der Dtsch.Ges. für Bluttransfusion und Immunhämatologie v.

26.-29.4.1976 in Frankfurt, 537-545, Medicus Verlag, Berlin.

62. MESSMER,K.; JESCH,F.; PETERS,W.; SCHOENBERG,A.: Oxygen affinity of stroma free hemoglobin and its effects on tissue oxygenation. Bibl.Anat. 15, 375-379, Karger Basel 1977.

63. MESSMER,K.; JESCH,F.; SCHAFF,J.; SCHOENBERG,A.; PIELSTICKER,K.; BONHARD,K.: Oxygen supply by stromafree hemoglobin. In: Blood Substitutes and Plasma Expanders, Edited by Jamieson,G.A. and Greenwalt,T.J., 175-190, A.R. Liss.Inc., New York 1978.

64. MILLER,J.H.; McDONALD,R.K.: The effect of haemoglobin an renal function in the human. J.Clin.Invest. 30, 1033-1040, 1951.

64. MOK,W.; CHEN,D.E.; MAZUR,A.: Cross-linked hemoglobins as potential plasma protein expanders. Fed.Proc. 34, 1458-1460, 1975.

65. MOSS,G.S.; DE WOSKIN,R.; COCHIN,A.: Stromafree hemoglobin. I. Preparation and observations on in vitro changes in coagulation. Surgery, 74, No 2, 198-203, 1973.

66. MOSS,G.S.; DE WOSKIN,R.; ROSEN,A.L.; LEVINE,H.; PALANI,C.K.: Transport of Oxygen and Carbon Dioxide by Hemoglobin-Saline Solution in the Red cell free Primate. In: Blood Substitutes and Plasma Expanders, Edited by Jamieson,G.A. and Greenwalt,T.J., 191-203, A.R.Liss.Inc. New York 1978.

67. NECHWATAL,W.; EVERSMANN,A.; KONIK,E.: Erfahrungen mit dem Einschwemmkatheter in der Funktionsdiagnostik des Herzens.

Münch.Med.Wochenschrift, 39, 1565-1570, 1975.

68. O'SHAUGHNESSY,L.; MANSELL,H.E.; SLOME,D.: Hemoglobin solution as a blood substitute. Lancet 2, 1068-1069, 1939.

69. PALANI,C.K.; DE WOSKIN,R.; MICHUDA,M.; ROSEN,A.L.; MOSS,A.L.: In vivo oxygen transport with a stroma-free hemoglobin solution in primates. Surg.Forum 25, 199, 1974.

70. PESKIN,G.W.; O'BRIEN,K.; RABINER,S.F.: Stroma free hemoglobin solution: The "ideal" blood substitute? Surgery 66, 185-193, 1969.

71. PLONER,O.: Stromafreie, polymerisierte Hämoglobinlösung zur Therapie des hämorrhagischen Schocks beim Zwergschwein-Verhalten von Herz-Kreislauf, Blutparametern und Säure-Basen-Haushalt. Diss. Tübingen in Vorber.

72. RABINER,S.F.; HELBERT,J.R.; LOPAS,H.; FRIEDMAN,L.H.: Evaluation of a stromafree hemoglobin solution for use as a plasma expander. J.Exper.Med. 126, 1127-1142, 1967.

73. RABINER,S.F.; FRIEDMAN,L.H.: The Role of Intravascular Haemolysis and the Reticulo-Endothelial System in the Production of a Hypercoagulable State. Brit.J.Haemat. 14, 105-118, 1968.

74. RABINER,S.F.; O'BRIEN,K.; PESKIN,G.W.; FRIEDMAN,L.H.: Further studies with stroma-free hemoglobin solution. Am.J.Surg. 121, 615, 1970.

75. RABINER,S.F.: Chairman's Comments. In: Blood Substitutes and Plasma Expanders, Progression in Clinical and Biological Research, Edited by G.A. Jamieson and T.J. Greenwalt, 19, 109-110, A.R. Liss.Inc. New York 1978.

76. RELIHAN,M.; LITWIN,M.S.: Clearance rate and renal effects of stroma-free hemoglobin on acidotic dogs. Surg.Gynec.Obstet. 137, 73-79, 1973.

77. RUTISHAUSER,W.; KRAYENBÜHL,H.P.; WIRZ,P.: Herz. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie, 3.Aufl. 522-586, Thieme Stuttgart 1976.

78. SCHMIDT,K.; STUNKAT,R.; HELLER,W.: Bestimmung der Hämolyse nach einer neuen Mikromethode bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine. Med.Welt 25, 98-102, 1974.

79. SCHNEIDER,M.; HAUK,H.; FÖRSTER,H.; HÜBNER,K.: Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen über die Auswirkungen stromafreier Lösungen einfachen und polymerisierten Hämoglobins auf Leber und Niere. Verh.Dtsch.Path. 60, 194-199, 1976.

80. SCHORER,R.: Die Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direktanzeige zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Zeitschr.prakt. Anaesth. 2, 28-38, 1966.

81. SIEGENTHALER,W.; VERAGUT,U.; WERNING,C.: Blutdruck. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie 3.Aufl., 617-636, Thieme Stuttgart 1976.

82. SIMMENDINGER,H.J.; HERRMANN,R.; LÖBELENZ,J.; RÜCKER, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung im hämorrhagischen Schock. In: LAWIN,P.; MORR-STRATHMAN,U.: Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung, Jahrestagung v. 23.-26.11.1972 in Hamburg. Kongressbericht. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974.

83. STAEHLER,H.-D.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hämoglobinelimination und zur Belastbarkeit der Nieren mit stromafreier Hämoglobin-Lösung. Diss. Tübingen 1977.

84. STRUCK,H.: Experimentelle Medizin, Thieme Stuttgart 1973.

85. a SUNDER-PLASSMANN,L.; SINAGOWITZ,E.; DIETERLE,R.; RINK,R.; KLÖVEKORN,W.P.; KESSLER,M.; SEIFERT,M.; MESSMER,K.: Blood replacement with stromafree hemoglobin solution. Europ.Surg.Res.Suppl. 2, 46, 1973.

86. b SUNDER-PLASSMANN,L.; JESCH,F.; SEIFERT,J.; GROHMANN,W.; MESSMER,K.: The hemodynamic and hemorheological effects of a stroma-free hemoglobin solution. 7th Europ.Conf.Microcirculation, Aberdeen 1972, Part I. Bibl. anat. No 11, 104-110. Karger Basel 1973.

87. SUNDER-PLASSMANN,L.; DIETERLE,R.; SEIFERT,J.; JESCH, F.; MESSMER,K.: Stromafree hemoglobin as a blood replacement fluid. Actual state and problems. Europ.J. Intensive Care Medicine 1, 37-42, 1975.

88. TAKAORI,M.; SAFAR,P.: Treatment of massive hemorrhege with colloid and crystalloid solutions. Jama 199, 297-302, 1967.

89. UNGER,W. In: FEUERSTEIN,V.: Störungen des Säure-Basen-Haushalts.Bd.35, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1969.

90. UNSELD,J.M.: Blutersatz durch stromafreie Hämoglobinlösung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 85, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1974.

91. VERAGUT,U.; SIEGENTHALER,W.; GRUBER,U.F.: Schock. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie 3.Aufl. 640-657, Thieme Stuttgart 1976.

92. WYLER,F.; KÄSLIN,M.; HOF,R.; BEGLINGER,R.; BECKER,M.; STALDER,G.: Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 5. Mitteilung: Das Herzminutenvolumen, seine prozentuale Verteilung auf den Organismus und die effektive Organdurchblutung. Res.Exp.Med. 175, 31-36, 1979.

93. ZUCK,TH.F.; DE VENUTO,F.; NEVILLE,J.R.; FRIEDMAN, H.J.: Oncotic and Oxygen Transport Effects of Hemoglobin Solutions. In: Blood Substitutes and Plasma Expanders, Edited by Jamieson,G.A. And T.J. Greenwalt, 111-147, A.R. Liss.Inc. 1978.

94. ZUMKLEY,H.: Klinik des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Thieme Stuttgart 1972.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. Junger für die Überlassung des Themas.
Außerdem danke ich den Labors von Frau Dr. Mildner und Professor Dr. Heller für die Unterstützung bei den Laborbestimmungen, Herrn Bramberger, der uns beim Umgang mit den Versuchstieren hilfreich zur Seite stand, Herrn Baum, der uns bei der Wartung und Bereitstellung von Geräten und Materialien behilflich war, sowie allen anderen, die zu dem Gelingen und zum reibungslosen Ablauf der Versuche beigetragen haben.

LEBENSLAUF

Am 13.9.1951 wurde ich, Ringfried Rolf Gäckle als Sohn von Johann Gäckle, Verwaltungsangestellter, und seiner Frau Frieda Gäckle, geborene Hehr, in Mellrichstadt/ Unterfranken geboren.
Von 1957 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Schwieberdingen-Hardthof/Württ. und von 1960 bis 1961 die Volksschule in Markgröningen/Württemberg. 1961 wechselte ich über in das Mörike-Gymnasium in Ludwigsburg, welches ich bis 1970 besuchte.
Am 1.9.1970 begann ich eine Lehre als Industriekaufmann bei der Firma Hüller in Ludwigsburg, die ich am 15.6.1972 mit der Kaufmannsgehilfenprüfung beendete.
Nach dem Besuch des Wirtschaftsgymnasiums in Ludwigsburg von September 1972 bis Mai 1974, legte ich am 30.5.1974 das Abitur ab.
Im Oktober 1974 begann ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Nach den bestandenen Examina beendete ich das Medizinstudium mit dem Dritten Teil des Staatsexamens, dessen schriftlicher Teil am 7.4.1981 in Tübingen und dessen mündlicher Teil am 14.4.1981 in Stuttgart im Diakonissenkrankenhaus stattfand.
Am 21. April 1981 erhielt ich die Approbation als Arzt.